Current Issue Review 93-5E

AIDS: MEDICAL AND SCIENTIFIC ASPECTS

Sonya Norris
Alan Nixon
William Murray
Science and Technology Division

Revised 6 September 2000

Library of Parliament
Bibliothèque du Parlement

Parliamentary Research Branch

The Parliamentary Research Branch of the Library of Parliament works exclusively for Parliament, conducting research and providing information for Committees and Members of the Senate and the House of Commons. This service is extended without partisan bias in such forms as Reports, Background Papers and Current Issue Reviews. Research Officers in the Branch are also available for personal consultation in their respective fields of expertise.

N.B. Any substantive changes in this publication which have been made since the preceding issue are indicated in **bold print**.

CE DOCUMENT EST AUSSI PUBLIÉ EN FRANÇAIS

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

101-06598/

TABLE OF CONTENTS

Page

ISSUE DEFINITION 1

BACKGROUND AND ANALYSIS 2

A. Epidemiology of HIV/AIDS 2

B. The Human Immunodeficiency Virus (HIV) 6

C. The Immune System and the Etiology of HIV Infection 7

D. Associated Diseases 9

E. HIV Vaccines 11

F. Anti-HIV Drugs 13

G. The Krever Commission 16

PARLIAMENTARY ACTION 18

CHRONOLOGY 19

SELECTED REFERENCES 24

CANADA

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

AIDS: MEDICAL AND SCIENTIFIC ASPECTS*

ISSUE DEFINITION

Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) was first described in the United States in the summer of 1981 and was initially associated with cases of *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP) and Kaposi's sarcoma (KS) in homosexual men who were also immunocompromised. The first case of AIDS in Canada was reported in February 1982. Since then the incidence of AIDS has grown significantly. Statistics compiled by the World Health Organization and presented at the XI International Conference on AIDS (July 1996, Vancouver) indicated that worldwide almost 22 million people are infected with HIV, and approximately 8,500 new cases occur daily. The vast majority of those infected (90%) live in the developing world, particularly in sub-Saharan Africa, southeast Asia and the Asian sub-continent. It has been estimated that 4.5 million people have already died from AIDS; however, exact numbers are difficult to obtain because of under-diagnosis, incomplete reporting and reporting delays in many countries.

As its name suggests, AIDS involves the breakdown of the body's immune system, leaving the victim vulnerable to unusual and fatal diseases. The human immunodeficiency virus (HIV) – the virus that is now known to cause AIDS – was discovered in 1983. HIV is not highly contagious and its transmission is easily preventable, but prevention is predicated on behavioural change among populations at risk. The virus is unusual: it has a very high mutation rate and, although it is the subject of intense research scrutiny, its mode of action is not fully understood. An effective vaccine against HIV is not expected for a number of years and, until relatively recently, no effective therapies existed. In mid-1996, the results of a number of clinical trials investigating the effect of mixtures of multiple anti-HIV drugs were reported. Early observations show that drug

---

* The original version of this Current Issue Review was published in November 1993; the paper has been updated regularly since that time.

"cocktails" of three or more drugs can overcome the rise of drug-resistant mutants; in many cases, HIV concentrations in the blood have fallen below the level of detection. It is too soon to say that a cure for HIV/AIDS is at hand; however, it now appears that it may be possible to transform HIV disease into a chronic, controllable condition.

BACKGROUND AND ANALYSIS

In the years that have passed since the identification of AIDS in 1981, many advances have been made in understanding the disease, how it is spread, and how it may be prevented. The disease will be discussed under the following headings: epidemiology of HIV/AIDS; the human immunodeficiency virus (HIV); the immune system and the etiology of HIV infection; associated diseases; HIV vaccines; and anti-HIV drugs.

A. Epidemiology of HIV/AIDS

Since the first AIDS case was diagnosed in Canada in 1982, the disease has spread widely. **By 31 December 1999, a total of 16,913 Canadians had been diagnosed with full-blown AIDS and 69.5% (11,748) of those persons had died.** Health Canada states that the significant delay in the reporting of AIDS cases, together with under-reporting, affects the accuracy of the figures quoted above. Following initial infection, HIV disease is characterized by a long asymptomatic period that can last for ten years or more before full-blown AIDS appears. **It is estimated that, as of the end of 1999, between 45,000 and 53,000 Canadians were HIV-positive (HIV^+).**

Health Canada now reports statistics on the incidence of HIV and AIDS in the publication *HIV and AIDS in Canada.* This document, published biannually, covers material formerly presented in two separate reports: *HIV in Canada* and *AIDS in Canada*; it reflects an integrated approach to HIV and AIDS surveillance.

Among other statistics, *HIV and AIDS in Canada* allocates all reported Canadian AIDS cases to an exposure/risk category. **As of 31 December 1999, of all adult AIDS cases attributed to identifiable risk categories, 73.3% were attributed to homosexual activity and a further 4.6% consisted of men who identified a combination of homosexual activity and intravenous drug use as risk factors. The balance of adult cases attributed to identifiable**

risk categories were allocated as follows: intravenous drug use, 5.9%; recipient of blood, 1.6%; recipient of clotting factor, 1.7%; and heterosexual contact, 11.5%. For adults with no identifiable risk factors, 565 cases of AIDS have been reported (3.4% of total cases). Children under 15 years of age accounted for 196 cases of AIDS (1.16%).

The above data serve only as a snapshot of the Canadian HIV epidemic; they do not identify which Canadian groups are being infected today. Only in Canada and the developed nations of Europe and Australasia does AIDS remain a disease where the majority of those afflicted are gay. The incidence of new HIV infections among Canadian gay men has fallen, with the most significant decrease taking place among older gay men who have witnessed the deaths of friends and loved ones. Unfortunately, young gay men are less likely to practise safe sex and they continue to have a relatively high rate of infection. As the epidemic in the gay population slackens, it is intensifying among young heterosexuals. **As of 31 December 1999, women accounted for 7.4% of the total cumulative adult cases of AIDS. They represent an increasing proportion of the HIV infections and AIDS cases reported each year among adults. In 1999, 24.3% of new HIV infections reported in adults were in women. Between 1985 and 1994, HIV infections in women accounted for only 9.8% of the total.** The median age of HIV infection has fallen to 23 years from 32 in the early 1980s.

The profile of newly diagnosed HIV infections has changed considerably since it was first identified. Essentially three-quarters of all infections between 1984 and 1995 were due to the high-risk activity of men who have sex with men. This has changed over the past five years to include a yearly increase in the proportion of females infected and the contribution of intravenous drug use in the spread of the virus. Other trends since 1994-95 have been decreases in the number of: HIV infections reported; AIDS diagnoses; and AIDS-related deaths.

In the United States, AIDS ceased being primarily a disease of gay men in the early 1990s. **Data from the United States Centers for Disease Control and Prevention show that the proportion of reported new cases of HIV infection among homosexual/bisexual men continues to decrease from 43% in 1996 to 41% in 1997 to 40% in 1999. The percentage of new cases for white adults remained unchanged in 1999 from the previous level of almost 32% (1998), despite decreases since 1996 when it was at 35%.** At the same time, the rate of infection among women and minority groups **has continued to rise, similar to**

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

the situation in Canada. AIDS cases among women have been increasing over the years, accounting for 16.2% of total AIDS cases in 1993 rising to 23.3% in 1999. The percentage of U.S. blacks with AIDS continues to increase, rising steadily from 36.1% of new cases in 1993 to 47.1% in 1999. These are alarming statistics, given that only 10% of the population is black. The percentage of hispanic Americans with AIDS has decreased to 19.4% after rising the past few years to 20.1%. For Americans aged 25-44, AIDS is the leading cause of death for men and black women and is the third major cause of death for white women.

Sexual intercourse is the principal means of HIV transmission. Unprotected anal or vaginal intercourse poses the greatest risk of infection as the epithelial tissue of both the vagina and anus/rectum contain cells that are susceptible to invasion by HIV. Scientific studies have shown that in heterosexual transmission of HIV, women are at least twice as susceptible as men; however, lack of circumcision increases the risk for men. Oral sex is believed to be a less risky sexual practice because viral entry is limited to access through oral cuts, abrasions or inflamed areas; however, HIV has been found capable of infecting Langerhans cells present on tonsil epithelial tissue. The virus is destroyed by stomach acids. The use of non-latex condoms for all sexual acts involving the exchange of body fluids significantly reduces the risk of HIV transmission.

Although only 5.9% of all AIDS cases diagnosed up to 31 December 1999 were directly attributable to intravenous drug use, it is a high-risk activity when shared needles are involved. This means of transmission is increasing in Canada's major urban centres. Canadian studies have shown that low-income inner-city residents with unstable housing are twice as likely to become infected with HIV than are wealthier drug users. It has also been observed that people who inject cocaine more than four times a day are 2.4 times more likely to become infected than are those who inject other drugs. In the United States, intravenous drug use is a major cause of new HIV infections. A February 1995 analysis conducted by the United States Centers for Disease Control and Prevention found that approximately 75% of the 40,000 newly infected with HIV in the United States in 1994 "self-medicated" with illegal drugs.

The AIDS virus can be transmitted in whole blood and blood products. Factor VIII, a coagulation product originally prepared from blood plasma, has been responsible for a large number of HIV infections. Approximately 1,200 Canadians were infected by HIV from contaminated blood and blood products in the 1980s. By 1 November 1985, the Canadian Red

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

Cross had fully instituted testing of all donated blood for HIV antibodies. Earlier, the Red Cross had instituted donor screening to eliminate persons in high-risk groups. The Canadian blood system now is as safe as any in the world. Canadian Blood Services, in operation since September 1998, tests all blood donations for the most common strains of HIV (HIV-1 and HIV-2), using a very sensitive test; this test produces no "false negatives," i.e., no infected samples are missed. However, the test can produce infrequent "false positives."

Infants born to mothers infected with HIV are at risk of contracting the virus. Mother-to-infant transmission of HIV – "perinatal transmission" – may occur in three ways: (1) infection *in utero* in cases where the virus moves across the placenta; (2) exposure of the baby to infectious blood and vaginal secretions during labour and delivery; and (3) postpartum transmission through breast-feeding. The rate of infection varies considerably, but may be as low as 13% or as high as 40%. In a U.S. study, the incidence of perinatal transmission was reduced from 25.5% to 8.3% when AZT was administered to HIV^+ women during pregnancy and delivery and to newborns for eight weeks after birth. It is believed that further improvement can be achieved by means of combination therapy using three or more anti-HIV drugs. **By 31 December 1999, a total of 153 cases in which perinatal transmission of HIV had progressed to AIDS had been recorded in this country; all were of children under 15 years of age. This mode of transmission accounts for by far the largest proportion of pediatric AIDS cases (78%).**

Occupational transmission of HIV is of greatest concern in the medical and dental professions and, to some extent, also in areas of emergency assistance where persons come into contact with blood. HIV transmission has occurred in hospitals, usually through "needle-stick" injuries with contaminated syringes. Invasive surgical procedures also involve some risk of transmission through cuts caused by surgical instruments or bone fragments, but the incidence of infection by this means is very low. No instances of HIV transmission from a health-care worker to a patient have been recorded.

The transmission of HIV by dentists to patients has been given prominence as a result of the case of a (now-deceased) Florida dentist who may have infected as many as five patients. Dentistry is not thought to be a major risk to the public, however, and procedures have been developed to sterilize dental equipment to protect patients. As in the medical profession, the risk is greater for dentists and their assistants who treat HIV-infected persons, but this risk is regarded as very small.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

The AIDS virus has been isolated in many body fluids, including saliva, but transmission of HIV by this route is very low-risk, if it exists at all.

B. The Human Immunodeficiency Virus (HIV)

HIV is unlike most of the viruses that infect human beings in that it is a retrovirus whose genetic material is ribonucleic acid (RNA), rather than deoxyribonucleic acid (DNA). There are two major types of HIV: HIV-1 is the commonest strain worldwide, while HIV-2 is prevalent in West Africa. Of the two, HIV-1 produces the more severe disease. To date, nine genetically distinct subtypes of HIV have been identified and designated subtypes A through H, and O.

HIV is the most studied virus in history but much remains to be learned about it. A single HIV virus particle, or *virion*, is roughly spherical in shape. It has an outer coat, or *envelope*, consisting of a double layer of lipid (fat) molecules. The envelope is studded with proteins. Some of these are of human origin and are known as *major histocompatibility complex* (MHC) protein molecules, which are important components of the human immune system.

The virion envelope also has numerous protein "spikes," each of which contains a protein called gp120 on the outside and gp41 embedded in the envelope. The prefix "gp" stands for glycoprotein, meaning that the proteins are linked to sugars. The number refers to the mass of the protein. The gp120 envelope glycoprotein is derived from a precursor molecule called gp160. The gp120 protein is known to bind tightly to the CD4 molecule on the surface of immune cells, thus facilitating entry of HIV into the cell. Recent research has suggested that a second protein on the cell surface, an enzyme designated CD26, may serve as the actual entry point for HIV into the cell. Within the gp120 protein is a loop structure called the "V3 loop" and this is believed to be important in the infective process of HIV. Two other proteins have been identified inside the envelope, and designated p17 and p24. The core, or *capsid*, of the virion contains the genetic material of the virus, in the form of two strands of RNA. A number of enzymes essential to the infective cycle of HIV have been identified. These are described in detail in a later section.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

C. The Immune System and the Etiology of HIV Infection

A major impediment to a full understanding of HIV's role in the development of AIDS is the fact that the functioning of the human immune system is still incompletely understood. A brief discussion of the immune system follows.

The human immune system consists of two sub-systems: *humoral immunity* and *cell-mediated immunity*. Humoral immunity is based on the production of antibodies by B lymphocytes, or B cells, which are produced in the bone marrow and circulate in the bloodstream. The B cells are extremely versatile and, in total, represent millions of antibody genes which direct the production of equal numbers of different antibodies. These lymphocytes, carrying any one of millions of different antibodies on their individual cell surfaces, constantly roam the body, ready to meet an invading *antigen*. (An antigen is a foreign protein or carbohydrate toxin, which may be produced by a pathogenic organism.) When an antigen meets a B cell carrying a matching antibody, that B cell is stimulated to divide rapidly and to secrete large numbers of antibodies to attack the invader. The antibody need not match the antigen exactly to be effective.

Cell-mediated immunity involves a type of lymphocyte, known as the T-cell, that originates in the thymus gland. Unlike a B cell, a T-cell cannot "see" the entire antigen, but receptors on its cell surface recognize protein fragments of antigens called peptides. These peptides, which are short linear sequences of amino acids, may even include the inner part of a microbe's structure. A major histocompatibility complex (MHC) protein molecule processes and "presents" the antigen fragment to the T-cell.

T-cells comprise two sub-populations, the CD4 helper and CD8 killer T-cells. The latter also are known as "cytotoxic T-cells" because they literally kill infected cells, thus limiting the spread of a virus. The CD4 helper T-cells respond to the chemical signal from the antigen fragment on the MHC protein and produce a large amount of chemicals called cytokines (or lymphokines). Interferons and interleukins are two of the various classes of cytokines produced. These chemicals stimulate the immune system and the inflammatory response of body tissue that is a part of the immune reaction.

The *complement system* is another important part of the immune system. This sub-system involves the interaction of more than 18 protein fractions which augment the body's immune defences when antibodies combine with invading antigens. Among other things, the complement system facilitates the *lysis* (break-up) of cells of invading pathogens.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

The B and T-lymphocytes form a tightly interwoven system which has positive and negative feedback loops. The T-cells stimulate the B cells into an active state where they divide rapidly and produce large quantities of antibodies. In turn, the B cells process antigens into a form to which T-cells most readily respond, stimulating the T-cells into an active state.

Some understanding of the immune system is necessary in a discussion of AIDS because the dominant theory of the disease is that the CD4 T-lymphocytes are affected by the virus, producing functional abnormalities and reduced numbers of cells, leading eventually to the profound immunosuppression that characterizes advanced HIV disease. Other cell types, notably large scavenger cells called *macrophages*, are also infected by HIV, and these may serve as important reservoirs of HIV outside the blood, and as carriers of the virus to other organs (the "Trojan horse" effect).

It is generally accepted that HIV infection proceeds through a number of stages leading up to the condition known as AIDS. In 50 to 70% of persons with primary HIV infection, after three to six weeks an acute syndrome develops which is similar to mononucleosis and is marked by fever and general malaise. There is also a high level of *viremia* (virus in the blood) at this time.

Within a week to three months after initial infection, the body mounts an immune response to HIV. At the same time, it is possible that the virus becomes widely disseminated in the body, particularly in the lymphoid organs. The immune reaction results in a large decline in viremia but is unable to suppress HIV reproduction completely. The virus becomes almost undetectable in the peripheral blood cells, but remains detectable in the lymph nodes.

The mechanism(s) leading to the dysfunction and decline of CD4 T-cells is not well understood. The simplest hypothesis is that the T-cells are directly killed by the virus after infection. It also has been shown, *in vitro*, that an infected T-cell will fuse with a number of uninfected cells to form clusters called *syncytia*, a process which leads to the death of all the affected cells. Syncytia formation has rarely been seen *in vivo*, however.

CD4 T-lymphocytes also may be killed through an HIV-specific immune response involving both the humoral and cellular sub-systems. A number of viral proteins have been identified which stimulate antibody formation; HIV-infected T-cells that express these proteins on their surfaces may be selectively killed by cytotoxic T-cells. The immune system also may be disrupted without actual cell death: infected cells may not function properly, the result being a

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

compromised immune system. It has also been hypothesized that some sort of *auto-immune reaction* may be causing the death of the CD4 T-cells.

There is evidence that a significant number of individuals infected by HIV do not progress to AIDS; in some studies, about half the persons remain free of AIDS 10 years after becoming infected by the virus. One study in San Francisco found that 8% of men infected for between 10 and 15 years remain clinically normal, exhibiting only minor abnormalities of the blood and immune systems. A research group in Britain suggests that up to 25% of persons infected with HIV will survive for 20 years without developing AIDS.

There is evidence that "viral burden" – the amount of virus in the body – is an important factor in progression to AIDS. Persons with a high viral burden, both initially and as the infection continues, seem to progress more rapidly to AIDS. Why some people have a higher viral burden than others is not known, but the answer to that question may produce important insights into the etiology of the disease and could point the way to improved therapies.

In summary, despite a number of hypotheses about how HIV produces the pathogenic events that eventually lead to AIDS, there is no completely satisfactory explanation as yet. The emerging majority view of AIDS is that the disease is caused by a progressive HIV burden in the infected person, involving an incompletely effective activation of the immune system, followed by the eventual destruction of that system by the virus.

D. Associated Diseases

It is now recognized that HIV infection leads to a continuous disease process that starts with the initial exposure and terminates in the advanced forms of immune deficiency, the state typically known as AIDS. Death results from the complex interactions between the HIV infection itself and the secondary opportunistic infections and cancers that are commonly associated with the syndrome.

The first stage of infection is known as the "acute retroviral syndrome" and is characterized by fevers, pharyngitis, headache, malaise and a rash. The symptoms are often mistaken for influenza or infectious mononucleosis. This phase begins about one to three weeks after infection and may last for one to two weeks. During this period, there is a burst of viremia in the person, who is now infective. It is important therefore that counselling be initiated immediately to prevent HIV transmission.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

In the next stage of the disease, most people enter a period of "clinical latency." In a large study of homosexual men, the median time from estimated initial infection to the development of full-blown AIDS was 10.8 years. This period varied from as little as 12 months to more than 11 years. In fact, the virus is not really inactive during this period, so the term latency is not really appropriate. Virtually all infected persons suffer a gradual deterioration of their immune system, particularly depletion of CD4 T-cells in the peripheral blood; also, *lymphadenopathy* – swelling of the lymph nodes – typically occurs at this time.

In January 1995, a review article on the population dynamics of HIV in infected persons suggested that the long period of "clinical latency" associated with HIV/AIDS is a period of great activity during which cells are being infected and dying at a high rate and in large numbers. A "steady-state model" is suggested, during which infection, cell death, and cell replacement are in balance. This further suggests that the virus goes through an extraordinarily large number of replication cycles, a turnover that drives both the pathogenic process and the development of great genetic variation within the virus. The great accumulation of mutations accounts for the resistance that invariably develops to antiviral drugs.

The next stage of the disease is called "early symptomatic HIV disease." This designation has largely replaced the older "AIDS-related complex" (ARC) terminology. In this stage, the CD4 T-cell count has dropped significantly, and there is an increase in infectious diseases, although these are usually not life-threatening. A variety of chronic or intermittent symptoms may occur, and almost every organ system may be affected. The observed symptoms include: fever, night sweats, chronic diarrhoea, fatigue, minor oral infections, and headache.

Another factor that can be important in this phase is the development of adverse effects to antiretroviral drugs such as zidovudine (AZT). At this stage also, the virus may become increasingly resistant to such drugs.

In the late symptomatic stage of HIV disease, the CD4 T-cell count declines even further, and the infection rate for serious opportunistic diseases increases. Antibiotics are available to treat most diseases effectively, but these drugs often have side effects, and there is a risk of drug resistance by the various pathogens. *Pneumocystis carinii pneumonia* (PCP) is common during this stage but is susceptible to treatment. Treatments for other infections including cryptococcal meningitis, cytomegalovirus (CMV) retinitis, central nervous system toxoplasmosis, and

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

Mycobacterium avium-intracellulare tuberculosis are under development or in the experimental stage.

The final stage of the illness is familiarly referred to as "full-blown AIDS." Some medical workers prefer "advanced HIV disease" as more appropriate. In this stage, the CD4 T-cell count drops to below 50 cells/ml and the probability of death rises greatly. Opportunistic diseases remain as the greatest threat for morbidity and mortality. Careful and regular expert medical care is essential at this stage.

E. HIV Vaccines

Vaccines are the most cost-effective means of reducing infectious disease; the ideal solution to the HIV/AIDS epidemic would be an effective and affordable vaccine for general use in all countries and among all population groups. Although HIV transmission is almost completely preventable through the use of appropriate prophylaxis, this approach requires major behavioural modification in the areas of sexual activity and intravenous drug abuse, where this is notoriously difficult to achieve. The international vaccine research program is very active; currently, more than 20 experimental AIDS vaccines are in various stages of human testing.

When HIV was first discovered in 1983, there was a burst of optimism about possible vaccines; however, because HIV is different from most viruses for which vaccines have been developed, it presents special challenges. The body mounts an early immune response to acute HIV infection but lasting immunity does not develop and the immune system eventually is destroyed.

HIV is perhaps the most genetically variable virus yet discovered. HIV-l, the predominant viral group in most of the world, differs greatly from HIV-2, the viral group responsible for AIDS in West Africa. Worldwide, there are at least nine distinct subtypes of HIV-l. Within the subtypes the genetic diversity of HIV is vast, and any given population of virus within a host includes a large proportion of defective viral genomes. An asymptomatic HIV^+ person might have at least one million genetically distinct variants of HIV; a person living with AIDS might have 100 times that number. The source of the variation lies in the enzyme reverse transcriptase which has no "editing mechanism" to correct the errors in transcription which occur during viral reproduction. Thus, a vaccine effective against one strain of HIV will not necessarily confer immunity against the mixture of strains encountered in nature.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

Experimental animals ("animal models") are needed for vaccine development, as well as for study of the disease process in AIDS. The ideal animal model would be an inexpensive laboratory animal in which HIV induces an AIDS-like condition. At present, there is no such model. Chimpanzees can be infected with HIV, but they have to be infected with the most virulent strains before they develop AIDS-like symptoms. Their use is held to be valuable for vaccine development. The simian immunodeficiency virus (SIV) is related to HIV, and is very closely related to HIV-2. SIVs occur naturally in a number of African nonhuman primates but the virus is not normally pathogenic. However, SIV will cause an AIDS-like condition in macaques, a simian group that includes the familiar rhesus monkey.

Various types of HIV vaccine are currently under development. The standard approach is the use of a *prophylactic* vaccine to prevent individuals becoming infected. Another approach is the use of a *therapeutic* vaccine to modify the disease in infected persons. An additional approach is to develop a vaccine to prevent transmission of HIV from mother to fetus during pregnancy, an important consideration because more women are becoming infected with the virus.

There are two classic approaches to vaccine development for virus diseases:

- First, the vaccine may be based on a live virus that has been genetically altered, or "attenuated," to eliminate its ability to cause disease. Examples include vaccines to prevent polio and measles. This option has some potentially serious safety problems with HIV. The virus, as noted, mutates extremely rapidly and is known to recombine with other HIV strains, and potentially with other viruses, raising the possibility that the altered virus could regain its pathogenicity. Further, because there is no reliable animal model in which to study HIV disease, an attenuated strain of the virus cannot be tested for pathogenicity.
- Second, vaccines also may be based on inactivated, or "killed," whole virus. Testing of inactivated SIV vaccines in nonhuman primates has yielded some success in producing a protective response, but the protection has been brief and has been effective only against virus delivered by intravenous inoculation. Also, there is no evidence that any such HIV vaccine has generated the cytotoxic-T-lymphocyte response believed to be necessary for successful immunity to HIV.

A number of novel approaches to vaccine development are also being pursued with HIV/AIDS. Recombinant DNA (rDNA) technology is being used to produce large quantities of

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

viral proteins and peptides, and even viral genes, which can be used as immunogens for vaccine production. Their new approaches include the use of various attenuated microorganisms, such as the vaccinia virus, containing an HIV gene encoding an HIV protein.

Only one such vaccine has entered trials so far and is described as a "gp120 subunit" vaccine. The designation "gp120" refers to a subunit of the envelope glycoprotein produced by the virus which it uses to latch on to susceptible cells. The vaccine has been shown to be safe for humans on the basis of small-scale trials in Europe and the United States. However, recent research suggests that the current generation of gp120 immunogens (i.e., antibodies to gp120) may not be effective against HIV. Instead, scientists are producing a better antibody to gp120. What is needed is a line of cells that mimic HIV by having the gp120 protein on their outer membranes. The hybrid cells are then "activated" by mixing them with cells susceptible to HIV. The hybrid cells are then "fixed" at this point with formaldehyde in a fusion-competent form which is then used to produce antibodies in mice. It has been shown to neutralize several strains of HIV.

Much research is still needed to surmount the numerous problems that exist with HIV vaccines. In animal studies, vaccine protection lasts only for a short period and only against a virus identical to the one used to make the vaccine. This is a major problem, given the huge genetic variation among HIV populations: vaccines will have to provide immunity against the extreme genetic diversity of HIV observed in humans, a property known as *cross-reactivity*. It remains to be determined whether a special type of immunity is required to protect against mucosal exposure to HIV, such as would occur during sexual intercourse, as opposed to exposure through the bloodstream. Also, protective immunity will need to be achieved against both cell-free and cell-associated virus particles because humans are rarely infected by cell-free virus.

Finally, the trials of any prophylactic HIV vaccine will be both difficult and controversial. To provide a "good" test of vaccine efficacy, an unprotected control group would have to be involved. The prospect of using such a group, without doing everything possible to prevent their becoming infected by the virus, raises very difficult ethical and moral issues.

F. Anti-HIV Drugs

The most publicized news out of the 1996 XI International Conference on AIDS was in regard to the successes achieved in combating HIV by means of combination therapies consisting of two to four anti-HIV drugs given at one time. There is now a good indication that

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

HIV infection will become a controllable chronic condition, and there is also the hope that a real cure may actually be possible in the future.

The genetic material of HIV contains nine genes, three of which code for essential enzymes. The first enzyme, reverse transcriptase (RT), copies the viral RNA into the more common genetic material DNA. The second enzyme, integrase, snips the host's DNA and inserts the viral DNA sequence. Thus, through the normal operations of the host cell, the HIV sequence is read and translated into a long HIV protein strand. Finally, the third enzyme, protease, cuts the protein strand at the correct points releasing all the protein subunits needed for the virus to self-assemble a new virus particle. In this manner, one infected CD4 cell can produce and release hundreds of new HIV particles.

The focus of anti-HIV drug development has been the design of drugs that specifically target the function of one of these enzymes. To date, most work has focused on two classes of drugs to defeat RT. The most common RT drugs, the nucleoside analogues, include AZT, ddI, ddC, 3TC, and d4T. In addition, there is also a group of non-nucleoside RT inhibitors, of which nevirapine, loviride, and delavirdine have been studied in most detail. Some success also has been achieved in developing drugs to inactivate the protease enzyme. The major protease inhibitors include saquinavir, ritonavir, indinavir, amprenavir and nelfinavir. As yet, only a few drugs have been designed to interfere with integrase activity. These anti-integrase drugs, as well as a number of additional RT and protease inhibitors, are in the early stages of testing. As many as 20 anti-HIV drugs can be used in a large number of effective therapeutic combinations.

Since the first anti-HIV drug, AZT, came on to the market, the HIV virus has been able to defeat drug challenges by developing drug-resistant mutants. It has been estimated that each time HIV genetic material is duplicated, at least one, and perhaps even two or more, duplication mistakes are made. Every progeny virus that is different from the parent virus is a mutant. Some mutations are deleterious to the virus, making it less infectious or able to replicate; other mutations may benefit the virus. However, the vast majority of mutations have little or no effect. Due to the rapid rate of viral reproduction and the huge quantity of virus that may be present in the body, a few viral particles that are resistant to a specific drug may already exist in the body, even though the virus has never come in contact with that drug. When this happens, the drug may kill off the susceptible virus and the amount of virus in the blood (viral

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

load) will drop dramatically. The resistant virus, however, is given a selective advantage; after a few months, it proliferates and previous viral levels are again attained. Alternatively, no resistant mutants may be present, but the anti-HIV drug may not completely suppress viral replication. Viral load will drop, but a low level of viral reproduction continues and eventually a drug-resistant mutant appears and proliferates.

Mathematical analyses have shown that drug resistance to monotherapy (use of one drug) can arise in only a few months. There is also a high possibility of a double mutation that results in drug resistance to combined two-drug therapy; however, there is an extremely low to negligible chance of a triple or quadruple mutation that would lead to drug resistance to combination therapies of three or more drugs. If HIV is challenged with high doses of three or more drugs, viral replication should be completely arrested so that reproduction cannot take place and triple or quadruple mutations cannot accumulate over time. It is now recommended that aggressive combination therapy be initiated as soon after initial infection as possible, before the immune system has been severely degraded and while the viral load is still relatively low and a wide variety of mutants have not yet accumulated. **This is called Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART).**

It is now recognized that any combination of drugs should include both AZT and 3TC. AZT is a very potent anti-HIV drug. Although 3TC is less potent, the 3TC-AZT combination acts as a toggle switch against resistance. AZT resistance may arise, but 3TC keeps viral replication in check until resistance to it occurs. Luckily, the mutation that confers resistance to 3TC is the reverse of the mutation that gave AZT resistance, and the HIV becomes susceptible to AZT again. AZT and 3TC combined with ddI or the non-nucleoside RT inhibitor, nevirapine, have been found to reduce viral load to nearly non-detectable levels; however, even better results may be possible if AZT and 3TC are combined with a protease inhibitor. On their own, the protease inhibitors have been found to be very potent against HIV replication; however, resistant mutants quickly arise. Resistance does not appear to be a problem when optimum levels of protease inhibitor, AZT, and 3TC are used. For example, in clinical trials, the continued use of a combination of indinavir, AZT, and 3TC resulted in a sustained drop in viral load below detection level and a sustained gradual increase in CD4 count.

It is theorized that an early aggressive attack on HIV will stop replication, allow the immune system to heal and, over time, allow the body to clear itself of virus. **There is some**

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

indication that severely damaged immune systems may not completely heal, which leaves the difficult option of remaining on the harsh drug therapies for a lifetime. A more appealing alternative is to restore the immune system; this is being pursued by work on interleukin-2 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (IL-2 and GM-CSF). Although combined therapy of these drugs is believed to invigorate the immune system, substantial work remains to be done in this area.

No one yet knows how long it will take to clear HIV from the body, if indeed this is possible. Some long-lived body cells can function for three years before they are replaced, and dormant HIV might shelter in them. In addition, some clinicians fear that dormant HIV might shelter indefinitely in certain specialized nerve cells or in the brain. Accordingly, only trial and error experimentation in humans will tell when or if combination therapy can be terminated. On a positive note, no evidence of HIV was seen when lymph node biopsies were conducted on six patients after 78 weeks on a combination of AZT, 3TC, ddI, ddC and interferon-alpha therapy.

In spite of the good news, it is estimated that combination therapy will cost more than $13,000 per patient per year, which will put a financial strain on the health-care budgets of developed nations. This is a minor concern, however, when compared to the plight of those living with HIV in developing nations. The developing countries of the world contain 90% of all HIV infections, and the poor who live there have no hope of ever affording anti-HIV therapies. Unless the cost of anti-HIV drugs can be drastically reduced, the recent successes in combination drug therapy will have virtually no effect in stemming the world AIDS pandemic.

G. The Krever Commission

In September 1993, following the annual meeting of federal-provincial-territorial ministers of health in Edmonton, it was announced that the alleged failures of the Canadian blood system to protect Canadians adequately from HIV infection would be the subject of an inquiry. Mr. Justice Horace Krever, Justice of the Ontario Supreme Court and Member of the Ontario Court of Appeal, was named commissioner of the inquiry, which began 22 November 1993 and was conducted pursuant to Part I of the federal *Inquiries Act*.

On 14 February 1994, testimony began at the inquiry into Canada's blood system. Public hearings were held in every province. Prior to the start of the public hearings, however, Canada's deputy health ministers suggested that major changes be made to the blood system and

recommended that the Canadian Red Cross no longer control the purchases of blood products. A report by the deputy ministers suggested that the Canadian Blood Agency assume this responsibility.

The Krever Inquiry's 485-page Interim Report was released on 24 February 1995. In addition to making recommendations for improving the safety of Canada's blood system, the report recommended that hospitals should contact individually the estimated 3.5 million Canadians who had received blood transfusions between 1978 and 1985, to inform them of the risks of HIV infection from the transfusions and of the advisability of being tested.

In December 1995, as required by section 13 of the *Inquiries Act*, Judge Krever issued notices to a number of individuals informing them that the final Commission report might assign blame to them. The right of the Commission to assign blame was challenged in the Federal Court of Canada by the Canadian Red Cross, the federal government, six provinces, five pharmaceutical companies, and a number of individuals. In June 1996, Mr. Justice John Richard allowed allegations of potential misconduct to stand against 17 Red Cross and federal officials; however, he forbade the inquiry to assign blame to 47 other people, including former health ministers and senior bureaucrats.

When the Commission was established, its mandate was to investigate and assess the problems and shortcomings of the Canadian blood system and make recommendations. The Commission's recommendations were then to be used by the federal and provincial governments to reorganize the Canadian blood system to help ensure that such a tragedy would not occur again. Due to the many delays experienced by the Commission, federal, provincial and territorial health ministers felt the safety of the Canadian blood supply could not wait until receipt of the final report. On 10 September 1996, these ministers announced that a new national authority would be established within one year, at arm's length from all governments, to operate the blood system.

On 26 November 1997, the Health Minister released the final report of the Krever Commission, on behalf of the federal government. Judge Krever's report dealt with major topics related to the AIDS crisis, including:

- the Canadian response to threats to the safety of the blood supply caused by the emergence of AIDS;

- safety in blood products and plasma derivatives;
- international responses to the risk of HIV in the blood supply; and
- the need for reform of the current blood system.

In response to the Krever Commission's recommendations, Canadian Blood Services (CBS) was set up as a charitable, not-for-profit organization, to provide a safe and reliable blood supply for Canadians. (Quebec has established its own blood supply system called Héma-Québec.) CBS assumed responsibility for the operation of Canada's blood supply system on 28 September 1998.

On 28 May 1998, the Health Minister announced details of the new Canadian Strategy on HIV/AIDS (CSHA). A significant feature of the new strategy is that, unlike previous HIV/AIDS initiatives (Phases I and II of the National AIDS Strategy), it will not be time-limited and will receive annual funding of $42.2 million from the government's A-budget. Other elements of CSHA include:

- a new policy to make promising drug products available sooner to Canadians;
- additional funding for Correctional Service of Canada (CSC), directed toward the prevention of the spread of HIV infection and the treatment of inmates in federal correctional institutions who have AIDS; and
- the establishment of a 15-member Ministerial Council on HIV/AIDS, with membership drawn from all areas of HIV/AIDS and representing broad expertise. The Council is intended to provide the Minister of Health with advice on the effective and efficient implementation of a shared national HIV/AIDS strategy and will replace the National Advisory Committee on AIDS.

PARLIAMENTARY ACTION

Parliament has produced several reports on AIDS. In May 1986, the House of Commons Standing Committee on National Health and Welfare tabled a report entitled *AIDS in Canada*. In June 1990, the Parliamentary Ad Hoc Committee on AIDS released its report, *Confronting A Crisis*. In November 1992, the House of Commons Standing Committee on Health and Welfare, Social Affairs, Seniors and the Status of Women held public hearings in the form of a

roundtable discussion with the Parliamentary Ad Hoc Committee on AIDS to focus on renewed federal funding for the national AIDS strategy.

On 26 November 1992, the Sub-Committee on Health Issues of the House of Commons Standing Committee on Health and Welfare, Social Affairs, Seniors and the Status of Women began public hearings on a "study of HIV-infected blood and other related matters." The Sub-Committee's report, entitled *Tragedy and Challenge: Canada's Blood System and HIV*, was tabled in the House of Commons in May 1993 and made nine recommendations. The principal recommendation was for a public inquiry into Canada's blood system. The efficiency and safety of the system was the primary focus of the report, which included a full examination of the events of the 1980s when the blood supply became contaminated by HIV.

The House of Commons Sub-Committee on HIV/AIDS was formed in December 1994; its first report, entitled *A Study of the National AIDS Strategy: Report of the Sub-Committee on HIV/AIDS*, was presented to Parliament one year later. The report contained 23 recommendations aimed at strengthening the federal government's response to the AIDS epidemic. The Sub-Committee then examined the issue of compassionate access to experimental drugs for people who are catastrophically ill and, in October 1996, submitted their findings to Parliament in the report entitled *Compassionate Access to Investigational Therapies: Second Report of the Sub-Committee on HIV/AIDS*. This document made eight recommendations focused on developing mechanisms to liberalize access to unproved drugs while still maintaining the rigour of clinical drug trials.

CHRONOLOGY

June 1981 - AIDS was first reported by the Centers for Disease Control (CDC) in the United States and was incorrectly attributed only to promiscuous homosexual activity among males.

February 1982 - AIDS was first reported in Canada.

June 1982 - CDC reported that 20% of the U.S. patients were heterosexual IV drug abusers of both sexes.

July 1982 - CDC reported that hemophiliacs had contracted AIDS through blood products.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

May 1983 - AIDS virus – LAV (lymphadenopathy associated virus) – was discovered in France.

September 1983 - National Advisory Committee on AIDS was established in Canada.

April 1984 - AIDS virus HTLV-III (human T-cell lymphotropic virus III) – believed to be the same as the LAV virus – was discovered in the U.S.

March 1985 - U.S. approval of the first commercial screening test for the presence of AIDS virus antibodies in blood.

May 1985 - Heat treatment for hemophilia blood complexes was initiated in Canada (100% in place by June 1985).

November 1985 - Blood screening of donated blood for AIDS virus antibodies began in Canada.

1 May 1986 - Minister of National Health and Welfare announced a $39-million, five-year plan to support activities dealing with AIDS in Canada.

8 June 1988 - The Minister of National Health and Welfare allocated an additional $129 million over five years to the federal government's AIDS program.

16 October 1989 - The Minister of National Health and Welfare announced that a new HIV Clinical Trials Network would be developed in Canada by the University of British Columbia at St. Paul's Hospital in Vancouver. The Network would improve the access of patients and physicians to clinical trials of drugs and vaccines for treatment of AIDS and HIV infection.

24 April 1990 - The Minister of National Health and Welfare announced the federal government's intention to establish a National Treatment Registry for persons with HIV/AIDS. The Registry would be known as the Treatment Information System for AIDS and HIV Infection (TISAH) and be based at the University of Toronto.

28 June 1990 - The Minister of Health and Welfare, Mr. Beatty, presented the National Strategy on AIDS. The Strategy did not include any new federal funding; existing funds were re-allocated.

October 1990 - Anonymous blood testing of 67,078 newborn babies born in Ontario between October 1989 and July 1990 showed that 21 tested positive for HIV antibodies, for an indicated infection rate of 3.1 per 10,000. This rate was about double that anticipated. Where a blood test

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

indicates that the mother is infected with HIV, the newborn has a 30-50% probability of being infected also.

30 October 1991 - The Minister of Health and Welfare, Benoît Bouchard, announced that the Federal Centre for AIDS would be phased out and its duties assumed by other units of the department. A national AIDS Secretariat was created to serve as the departmental focal point of HIV/AIDS issues. The Laboratory Centre for Disease Control would carry out AIDS surveillance and epidemiological research as well as biomedical/laboratory research. The Health Services and Promotion Branch would handle AIDS education and prevention strategies and funding for national and community-based groups as well as for non-governmental organizations. A new unit of the Branch would be created to address care and treatment issues.

January 1992 - The Ontario Ministry of Health set up anonymous HIV-testing centres across the province. The program was to cost $600,000 and be part of a $2.1 million AIDS program announced by the government in October 1991. Many AIDS workers believed that the anonymity of the testing would encourage persons at risk to come forward to be tested.

July 1992 - At the VIII International Conference on AIDS in Amsterdam, a topic of major interest was the possibility that AIDS, or a condition similar to AIDS, may occur in the absence of infection by either HIV-1 or HIV-2, the viruses believed to be responsible for the disease.

15 April 1993 - The Hospital for Sick Children in Toronto announced that it would notify the families of children who received blood transfusions between 1980 and 1985 that they might have been exposed to HIV. It was estimated that some 17,000 former patients might be involved. The program was to start by sending letters to some 1,700 families of former pediatric heart patients. The program was to be expanded if the initial effort was successful. In mid-June, the Hospital announced that six former patients had been found to be HIV^+.

24 November 1993 - The Hospital for Sick Children in Toronto announced that 17 of the 1,700 pediatric heart patients contacted in April 1993 had tested positive for HIV. This 1% infection rate was higher than had been expected. The hospital set up a "hot line" for parents seeking information on transfusions during the 1980-1985 period.

7 June 1994 - At its annual meeting in Halifax, the Canadian Hospital Association announced that it would develop a national campaign urging persons who had received blood between 1978 and 1985 to be tested for HIV. The campaign would involve individual hospitals, and the federal and

provincial governments. Three weeks later, the Ontario Hospital Association launched a province-wide campaign urging blood recipients from the period in question to be tested for HIV.

25 June 1994 - After two years of discussion and debate, the Canadian Red Cross Society formally announced plans to construct a $150-million blood-processing plant near Halifax. The plant would be run jointly by the Red Cross and Miles Incorporated, a subsidiary of the German pharmaceutical company, Bayer AG. The plant was scheduled to open by 1997.

July 1994 - A paper in the journal *Science* quoted a WHO estimate that, worldwide, at least 3 million people had developed AIDS and that, cumulatively, at least 15 million people had been infected by HIV. It was estimated that, cumulatively, by the year 2000, a total of 30 to 40 million people would have been infected by HIV since the start of the epidemic.

19 July 1994 - A Reuter report in *The Globe and Mail* stated that the U.S. National Task Force on AIDS Drug Development had been told that some medical firms planned to terminate their AIDS research if the current approach to finding a therapy proved fruitless. The most recent avenue of research focused on "protease inhibitors"; protease is an enzyme essential to the replication of HIV. This announcement was in line with information presented at the X International Conference on AIDS (see below).

7-12 August 1994 - The X International Conference on AIDS was held in Yokohama, Japan, the first ever in Asia. The conference included few reports on new results of AIDS drugs or therapies, and no indication that vaccine development was a realistic hope for the near future. One important announcement was that zidovudine (AZT), given to HIV-positive pregnant women, can protect their babies from infection. The dominant theme of the conference was that more resources needed to be directed to basic research on the virus and on the human immune system. There was an indication that the U.S. National Institutes of Health might divert some funds away from clinical trials of AIDS drugs towards basic research, although vaccine research and testing might not be affected. The conference organizers planned to stage the conference every two years in future, instead of continuing the annual format.

31 August 1994 - A report in *The Globe and Mail* stated that the federal Laboratory Centre for Disease Control "estimates that in Canada between 940 and 1,440 persons became infected due to transfusion in the period 1978-85" and that as many as 245 persons might still be unaware of

their HIV-positive status. The figure of 1,440 was described as the "worst case estimate."

16 December 1994 - The WHO announced that the first major human tests of AIDS vaccines would be carried out with heterosexual male drug users in Thailand and homosexual men in Brazil as the key volunteers.

1 May 1995 - The Secretary-General of the Canadian Red Cross Society stated that, although Canada's blood supply today is as safe as that of any developed country, blood recipients still have approximately a 1-in-50,000 chance of contracting HIV through blood and blood products. This continuing small risk of infection is in part due to the fact that a blood donor may be infected by HIV but test negative for HIV antibodies at the time of donation.

29 June 1995 - Health Minister Diane Marleau announced funding for a national HIV/AIDS Treatment Information Network to be administered by CATIE, the Community AIDS Treatment Information Exchange of Toronto. The network would provide information on: the diagnosis and treatment of HIV and AIDS; clinical advances in the field; drug and non-drug therapies; medical and complementary therapies; and where to obtain care. Health Canada would provide $4.9 million over three years to establish the Network, which would be operational by the end of 1995.

7-12 July 1996 - Vancouver hosted the XI International Conference on AIDS. Data presented at this conference showed that it should be possible to transform HIV/AIDS from a terminal disease to a chronic controllable condition through the use of "drug cocktails" of three or more anti-HIV drugs.

10 September 1996 - Federal, provincial and territorial Ministers of Health agreed to establish, within one year, a new national authority to operate Canada's blood system. The new blood authority would operate at arm's length from all governments and be responsible for managing all aspects of an accountable and fully integrated blood system. Quebec decided to establish a separate agency of its own.

September 1997 - Health Canada – in close collaboration with national stakeholders involved in HIV/AIDS issues and under the direction of the Minister of Health, Allan Rock – began a national consultation process to obtain input, suggestions and advice, from both organizations and individuals, to help Health Canada shape the direction and priorities for Phase III of the National AIDS Strategy which became known as the Canadian Strategy on HIV/AIDS

(CSHA). CSHA was to begin in April 1998 and continue for a further five years following that date.

September 1998 - Canadian Blood Services took over the operation of Canada's blood supply.

SELECTED REFERENCES

"AIDS: The Unanswered Questions." *Science*, Vol. 260, 28 May 1993, pp. 1219, 1253-1293.

Canada, Health and Welfare. *Building an Effective Partnership: The Federal Government's Commitment to Fighting AIDS.* Ottawa, 1990.

HIV and AIDS: Canada's Blueprint. Ottawa, 1990.

Canada, House of Commons, Standing Committee on National Health and Welfare. *Report on AIDS In Canada.* 9 May 1986.

DeVita, Vincent T. Jr., Samuel Hellman, and Steven A. Rosenberg. *AIDS – Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention.* Third Edition. J.B. Lippincott Company, 1992.

Greene, Warner C. "AIDS and the Immune System." *Scientific American*, Special Issue, September 1993, pp. 98-105.

MacDonald, Hon. David. Chairperson. *Confronting A Crisis: The Report of the Parliamentary Ad Hoc Committee on AIDS.* June 1990.

Nossal, Sir Gustav J.V. "Life, Death and the Immune System." *Scientific American*, Special Issue, September 1993, pp. 52-63.

Pantaleo, Giuseppe, Cecilia Graziosi, and Anthony S. Fauci. "The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection." *The New England Journal of Medicine*, Vol. 228, No. 5, 4 February 1993, pp. 327-335.

Royal Society of Canada. *AIDS: A Perspective for Canadians.* Summary Report and Recommendations, Ottawa, 1988.

Gouvernement du Canada Government of Canada Canada

English | Contactez-nous | Aide | Recherche | Site du Canada

Quoi de neuf | Qui sommes-nous | Page d'accueil du PSD | Page d'accueil de TPSGC | Page d'accueil de DGSCC

Programme des services de dépôt

Bibliothèque du Parlement
Direction de la recherche parlementaire

93-5F

LE SIDA : ASPECTS MÉDICAUX ET SCIENTIFIQUES

Rédaction :
Sonya Norris, Alan Nixon, William Murray
Division des sciences et de la technologie
Révisé le 6 septembre 2000

TABLE DES MATIÈRES

DÉFINITION DU SUJET

CONTEXTE ET ANALYSE

A. L'épidémiologie du VIH/sida

B. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

C. Le système immunitaire et l'étiologie de l'infection à VIH

D. Les maladies opportunistes

E. Les vaccins anti-VIH

F. Les médicaments anti-VIH

G. La Commission Krever

MESURES PARLEMENTAIRES

CHRONOLOGIE

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

LE SIDA : ASPECTS MÉDICAUX ET SCIENTIFIQUES*

DÉFINITION DU SUJET

Le syndrome d'immunodéficience acquise (sida) a été décrit pour la première fois aux États-Unis à l'été 1981; il a d'abord été associé à des cas de pneumonie à *Pneumocystis carinii pneumonia* et de sarcome de Kaposi chez des homosexuels mâles qui, par ailleurs, étaient immunocompromis. Au Canada, le premier cas de sida a été signalé en février 1982. Depuis, la fréquence de la maladie n'a cessé d'augmenter. Les données compilées par l'Organisation mondiale de la santé et présentées à la XI[e] Conférence internationale sur le sida (tenue en juillet 1996 à Vancouver) indiquent qu'il y a dans le monde environ 22 millions de personnes infectées par le VIH (séropositives), et qu'environ 8 500 nouveaux cas s'ajoutent chaque jour. La grande majorité des personnes infectées (90 p. 100) vivent dans le monde en développement, en particulier en Afrique noire et dans le Sud-Est asiatique et le sous-continent indien. On estime que 4,5 millions de personnes sont déjà mortes du sida; cependant, les chiffres exacts sont difficiles à obtenir parce que, dans de nombreux pays, les cas ne sont pas tous diagnostiqués et que les déclarations de cas sont incomplètes et souvent faites en retard.

Comme son nom l'indique, le sida se caractérise par le dérèglement du système immunitaire de l'organisme, laissant le malade sans défense contre des maladies inhabituelles et mortelles. Le virus de l'immunodéficience humaine ou VIH, virus qu'on a identifié comme responsable du sida, a été découvert en 1983. Le VIH n'est pas très contagieux et sa transmission est facile à prévenir, mais la prévention dépend d'un changement de comportement chez les populations à risque. Ce virus est inhabituel; son taux de mutation est très élevé et, même s'il fait l'objet d'une recherche intense, son mode d'action est mal connu. On ne prévoit pas découvrir de vaccin anti-VIH efficace avant plusieurs années et, jusqu'à tout récemment, il n'existait pas de traitement efficace contre la maladie. Au milieu de 1996, on a fait rapport sur les résultats de plusieurs essais cliniques portant sur la combinaison de plusieurs médicaments anti-VIH.

Selon les premières observations, les associations de trois médicaments ou plus peuvent stopper l'apparition de mutants pharmacorésistants; dans de nombreux cas, la concentration du virus dans le sang chute sous le seuil de détection. Il est encore trop tôt pour affirmer qu'un remède contre le VIH-sida est à portée de la main; cependant, il semble bien qu'il puisse être possible de transformer l'infection au VIH en une infection chronique contrôlable.

CONTEXTE ET ANALYSE

Depuis l'identification du sida en 1981, les nombreux progrès de la recherche ont permis de mieux comprendre la maladie, son mode de propagation et les méthodes pour la prévenir. La maladie sera décrite ici sous les rubriques suivantes : épidémiologie du VIH/sida; le virus de l'immunodéficience humaine (VIH); le système immunitaire et l'étiologie de l'infection à VIH; les maladies opportunistes; les vaccins anti-VIH; et les médicaments anti-VIH.

A. L'épidémiologie du VIH/sida

Depuis le premier cas de sida diagnostiqué au Canada en 1982, la maladie s'est propagée rapidement. **Au 31 décembre 1999, elle avait été diagnostiquée chez 16 913 Canadiens et 11 748 d'entre eux (69,5 p. 100) étaient décédés.** Santé Canada affirme que le retard important dans la déclaration des cas de sida, ainsi que la fréquence des cas non rapportés, font que les chiffres précités sous-estiment la réalité. Après l'infection initiale au VIH, la maladie se caractérise par une longue période asymptomatique qui peut durer plus de 10 ans avant que les symptômes du sida ne se manifestent. **On a calculé qu'à la fin de 1999, entre 45 000 et 53 000 Canadiens étaient séropositifs.**

Santé Canada publie maintenant des statistiques sur l'incidence du VIH et du sida dans *Le VIH et le sida au Canada*. Ce document, qui paraît deux fois l'an, traite de matériel auparavant présenté dans deux rapports distincts, *Le VIH au Canada* et *Le sida au Canada,* et témoigne d'une approche intégrée pour la surveillance du VIH et du sida.

Entre autres statistiques, *Le VIH et le sida au Canada* classe tous les cas de sida signalés au Canada dans une catégorie d'exposition et de risques. **Au 31 décembre 1999, 73,3 p. 100 de tous les cas de sida chez les adultes attribuables à des catégories de risques identifiables étaient dus aux rapports homosexuels, tandis que 4,6 p. 100 des sidéens étaient des hommes qui indiquaient à la fois des rapports homosexuels et l'utilisation de drogues intraveineuses. Les cas restants chez les adultes attribués à des catégories de risques identifiables se répartissaient comme suit : utilisation de drogues intraveineuses, 5,9 p. 100; transfusions de sang, 1,6 p. 100; transfusions de facteurs de coagulation sanguine, 1,7 p. 100; rapports hétérosexuels, 11,5 p. 100. Chez les adultes ne présentant pas de facteurs de risques identifiables, 565 cas de sida ont été signalés (3,4 p. 100 des cas). Cent quatre-vingt-seize cas de sida ont été relevés chez des enfants de moins de 15 ans (1,16 p. 100 des cas).**

Les données qui précèdent ne donnent qu'un aperçu de l'épidémie de VIH au Canada; elles n'indiquent pas quels

segments de la population canadienne sont aujourd'hui infectés. Il n'y a qu'au Canada et dans les pays développés de l'Europe et de l'Australie que le sida demeure une maladie qui touche majoritairement les gays. La fréquence des nouvelles infections à VIH chez les homosexuels masculins du Canada a chuté, surtout chez les plus âgés qui ont éprouvé la mort d'amis et d'amants. Malheureusement, les jeunes homosexuels ont moins tendance à se protéger dans leurs relations sexuelles et présentent encore un taux relativement élevé d'infection. Pendant que l'épidémie faiblit chez la population homosexuelle, elle s'intensifie chez les jeunes hétérosexuels. **Au 31 décembre 1999, les femmes comptaient pour 7,4 p. 100 du cumul des cas de sida chez les adultes. Elles représentent une part accrue des cas d'infection à VIH et de sida déclarés chaque année chez les jeunes adultes. En 1999, 24,3 p. 100 des infections à VIH déclarées chez les adultes l'étaient chez des femmes. De 1985 à 1994, seulement 9,8 p. 100 de tous les cas d'infection à VIH déclarés chez des adultes l'ont été chez les femmes.** Au Canada, l'âge médian de l'infection au VIH est tombé de 32 ans, qu'il était peu après 1980, à 23 ans.

Le profil des nouveaux cas d'infection à VIH a beaucoup changé depuis que la maladie a été identifiée. Presque les trois quarts de toutes les infections déclarées entre 1984 et 1995 étaient attribuables à des activités à risque d'hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes. La situation a changé ces cinq dernières années. On constate maintenant une augmentation annuelle de la proportion de femmes infectées et du rôle joué par l'utilisation de drogues intraveineuses dans la propagation du virus. Parmi les autres tendances observées depuis 1994-1995, mentionnons la diminution du nombre de cas d'infection à VIH déclarés, de diagnostics de sida et de décès liés au sida.

Aux États-Unis, le sida a cessé d'être avant tout une maladie des gays peu après 1990. **Les données des centres de contrôle et de prévention des maladies (Centres for Disease Control and Prevention) indiquent que la proportion de nouveaux cas d'infection à VIH signalés chez les homosexuels et les bisexuels masculins a régressé de 43 p. 100 en 1996 à 41 p. 100 en 1997 et à 40 p. 100 en 1999. Chez les adultes de race blanche, la part de nouveaux cas est demeurée inchangée en 1999 par rapport au niveau de 1998 (presque 32 p. 100), lorsqu'elle avait connu une diminution par rapport à 1996 (elle était alors de 35 p. 100). Pendant ce temps, le taux de séroposivité a continué d'augmenter chez les femmes et les groupes minoritaires, comme au Canada. Le nombre de cas de sida chez les femmes a augmenté au fil des ans, passant de 16,2 p. 100 du total en 1993 à 23,3 p. 100 en 1999. Chez les Noirs aux États-Unis, le nombre de cas continue d'augmenter. Il est passé de 36,1 p. 100 du total des nouveaux cas en 1993 à 47,1 p. 100 en 1999. Ces statistiques sont troublantes, parce que les Noirs ne constituent que 10 p. 100 de la**

population américaine. Après avoir augmenté à 20,1 p. 100 ces dernières années, le pourcentage d'Hispaniques souffrant de sida a diminué et se situe maintenant à 19,4 p. 100. Chez les Américains âgés de 25 à 44 ans, le sida est la première cause de mortalité chez les hommes et les femmes de race noire, et la troisième cause de mortalité chez les femmes de race blanche.

Les rapports sexuels sont le principal mode de transmission du VIH. Les relations anales ou vaginales non protégées présentent le plus grand risque d'infection, étant donné que le tissu épithélial du vagin, de l'anus et du rectum contient des cellules susceptibles d'être envahies par le virus. Des études scientifiques ont montré que, face à la transmission hétérosexuelle du VIH, les femmes sont au moins deux fois plus vulnérables que les hommes; par ailleurs, la circoncision diminue le risque chez les hommes. On estime que les pratiques sexuelles orales présentent moins de risques, parce que la pénétration du virus est alors limitée aux coupures, aux abrasions ou aux zones d'inflammation de la bouche; cependant, on a découvert que le VIH est capable d'infecter des cellules de Langerhans présentes dans l'épithélium des amygdales. Le virus est détruit par les acides de l'estomac. L'usage du condom (dans une matière autre que le latex) pour toutes les pratiques sexuelles qui impliquent l'échange de liquides corporels réduit sensiblement le risque de transmission du VIH.

Même si seulement 5,9 p. 100 de tous les cas de sida diagnostiqués au 31 décembre 1999 étaient attribuables directement à l'utilisation de drogues intraveineuses, il reste que l'injection de drogues à l'aide de seringues partagées est une activité à haut risque. Des études canadiennes révèlent que les personnes sans domicile fixe et à faible revenu qui habitent le centre des villes courent deux fois plus de risques de devenir séropositifs que les toxicomanes plus riches. On a également observé que les personnes qui s'injectent de la cocaïne plus de quatre fois par jour risquent 2,4 fois plus de s'infecter que ceux qui s'injectent d'autres drogues. Aux États-Unis, l'usage des drogues intraveineuses est une cause importante de nouvelles infections à VIH. Une analyse menée en février 1995 par les centres de contrôle et de prévention des maladies des États-Unis révèle que 75 p. 100 environ des nouveaux cas d'infection à VIH dans ce pays en 1994 étaient de fait attribuables à la toxicomanie.

Le VIH peut être transmis par le sang entier et par les dérivés sanguins. Un grand nombre de personnes ont été infectées après avoir reçu du concentré de facteur VIII, un produit de coagulation préparé à partir de plasma sanguin. Environ 1 200 Canadiens ont été infectés par le VIH durant les années 80 après avoir reçu du sang et des dérivés sanguins contaminés. Depuis le 1 er novembre 1985, la Société canadienne de la Croix-Rouge soumet tout le sang reçu à des analyses de recherche des anticorps anti-VIH. Avant cette date, la Croix-Rouge avait institué le dépistage

des donneurs afin d'éliminer les sujets appartenant aux groupes à risque. Aujourd'hui, le système canadien de distribution du sang est aussi sécuritaire que n'importe quel autre dans le monde. La Société canadienne du sang, en activité depuis septembre 1998, recherche les lignées les plus courantes de VIH, VIH-1 et VIH-2 dans tous les dons de sang, à l'aide d'un test très sensible qui ne produit pas de « faux négatifs »; en d'autres mots, aucun échantillon infecté n'échappe au test. Cependant, le test peut produire des « faux positifs ».

Les bébés nés de mères infectées par le VIH risquent de contracter le virus. Le VIH peut être transmis de la mère à l'enfant (transmission périnatale) de trois manières : 1) par infection *in utero* lorsque le virus traverse le placenta; 2) par exposition du nouveau-né au sang et aux sécrétions vaginales durant le travail et l'accouchement; 3) par transmission postpartum pendant l'allaitement. Le taux d'infection varie considérablement, d'un minimum de 13 p. 100 à un maximum de 40 p. 100. Dans une étude américaine, on a trouvé que le taux de transmission périnatale passait de 25,5 à 8,3 p. 100 quand on administrait de l'AZT aux mères séropositives durant leur grossesse et, par la suite, aux nouveau-nés pendant huit semaines après la naissance. On estime que les associations médicamenteuses faisant appel à au moins trois médicaments anti-VIH permettront d'autres améliorations. **Au 31 décembre 1999, on avait recensé 153 cas de transmission périnatale ayant progressé jusqu'au stade du sida au Canada; dans tous les cas, il s'agit d'enfants de moins de 15 ans. Ce mode de transmission est de loin le plus important chez les enfants (78 p. 100 des cas).**

L'infection par le VIH inquiète énormément les médecins et les dentistes et, dans une certaine mesure, les intervenants des secours d'urgence qui sont en contact avec le sang. Des cas de transmission du VIH sont survenus dans les hôpitaux, d'habitude à la suite d'une blessure par piqûre d'aiguille contaminée. Les interventions chirurgicales effractives comportent aussi un risque de transmission du virus par des coupures occasionnées par un instrument chirurgical ou un fragment osseux, mais l'incidence d'infection par cette voie est minime. Aucun cas de transmission du VIH d'un travailleur de la santé à un patient n'a encore été enregistré.

Le risque d'infection en dentisterie a été soulevé après qu'il eut été révélé qu'un dentiste de la Floride (aujourd'hui décédé) avait peut-être infecté jusqu'à cinq patients. Les traitements dentaires ne sont pas considérés comme un facteur de risque grave pour le public, cependant, et des techniques de stérilisation du matériel de dentisterie sont utilisées pour protéger les patients. Dans la profession médicale, le risque est plus grand chez les dentistes et leur personnel qui soignent des personnes infectées par le VIH, mais ce risque est considéré comme minime.

Le virus du sida a été isolé dans différents liquides

organiques, dont la salive, mais les probabilités de transmission du virus par cette voie sont très minces, voire inexistantes.

B. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Contrairement à la plupart des virus qui infectent les êtres humains, le VIH est un *rétrovirus*, c'est-à-dire un virus dont le matériel génétique est composé d'acide ribonucléique (ARN) et non d'acide désoxyribonucléique (ADN). Deux grandes souches de VIH ont été identifiées : le VIH-1, souche la plus répandue dans le monde, et le VIH-2, que l'on trouve surtout en Afrique de l'Ouest. Des deux, le VIH-1 détermine les formes les plus graves de la maladie. À ce jour, on a identifié neuf sous-types génétiquement distincts du VIH, désignés sous-types A à H, et O.

Dans l'histoire, aucun virus n'aura été autant étudié que le VIH, mais il reste encore beaucoup à apprendre. Une particule du virus, ou *virion*, apparaît comme une sphère irrégulière. Son enveloppe externe est une double couche de cellules lipidiques. L'enveloppe est parsemée de protéines, dont certaines sont d'origine humaine : ce sont des molécules du *complexe majeur d'histocompatibilité* (CMH), qui jouent un rôle clé dans le système immunitaire humain.

L'enveloppe du virion est également hérissée de nombreuses « spicules » de protéines, chacune contenant la protéine gp120 à l'extérieur et la gp41 dans l'enveloppe. Les protéines sont liées à des sucres, d'où le sigle gp signifiant glycoprotéine. Le nombre désigne la masse de la protéine. La protéine gp120 de l'enveloppe est dérivée d'une molécule précurseur appelée gp160. La protéine gp120 possède une forte affinité pour la protéine CD4 présente à la surface des cellules du système immunitaire, ce qui facilite la pénétration du VIH dans la cellule. Des recherches récentes permettent de penser qu'une deuxième protéine à la surface de la cellule, une enzyme appelée CD26, servirait en fait de porte d'entrée au VIH. Dans la protéine gp120 il y a une boucle appelée boucle V3, qui jouerait un rôle important dans le processus infectieux du VIH. Deux autres protéines ont été identifiées dans l'enveloppe, les protéines p17 et p24. Le noyau, ou *capside* , du virion renferme le matériel génétique du virus sous forme de deux brins d'ARN. Un certain nombre d'enzymes essentielles au cycle infectieux du VIH ont été identifiées. Elles sont décrites en détail plus loin.

C. Le système immunitaire et l'étiologie de l'infection à VIH

Un des principaux facteurs qui empêchent de comprendre à fond le rôle du VIH dans le développement du sida est la connaissance incomplète du fonctionnement du système immunitaire humain. Nous donnons ci-après une brève description du système immunitaire.

Le système immunitaire humain consiste en deux sous-systèmes : *l'immunité humorale* et *l'immunité à médiation cellulaire*. L'immunité humorale est basée sur la production d'*anticorps* par les lymphocytes ou cellules B, qui sont produits dans la moelle des os et circulent dans le sang. Les cellules B ont des fonctions extrêmement variées; au total, elle représentent des millions de gènes d'anticorps qui commandent la production d'un nombre égal d'anticorps différents. Les lymphocytes, qui portent à leur surface un anticorps parmi des millions d'anticorps différents, parcourent l'organisme en permanence, prêts à rencontrer un *antigène* envahisseur. (Un antigène est une protéine étrangère ou une toxine glucidique pouvant être produite par un organisme pathogène.) Quand un antigène rencontre un lymphocyte B porteur de l'anticorps correspondant, la cellule B est amenée à se diviser rapidement et à sécréter de grandes quantités d'anticorps qui attaquent l'envahisseur. Il n'est même pas nécessaire, pour être efficace, que l'anticorps corresponde exactement à l'antigène.

L'immunité à médiation cellulaire fait intervenir un type de lymphocyte, appelé lymphocyte T, qui provient du thymus. Contrairement au lymphocyte B, le lymphocyte T ne peut pas « voir » l'antigène entier, mais les récepteurs à sa surface reconnaissent les fragments protéiques de l'antigène, ou peptides. Les peptides, qui sont des séquences linéaires courtes d'acides aminés, peuvent même contenir la partie interne d'un microbe. Une molécule de la protéine du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) véhicule le fragment d'antigène et le « présente » au lymphocyte T.

Les lymphocytes T se divisent en deux sous-populations : les CD4 (auxiliaires) et les CD8 (tueurs). Ces derniers sont aussi appelés « lymphocytes T cytotoxiques » parce qu'ils tuent littéralement les cellules infectées, limitant ainsi la propagation du virus. Les lymphocytes T CD4 réagissent au signal chimique donné par le fragment d'antigène sur la protéine CMH et sécrètent de grandes quantités de substances chimiques appelées lymphokines. Les interférons et les interleukines sont deux des diverses classes de lymphokines. Ces substances chimiques stimulent le système immunitaire et déclenchent l'inflammation des tissus qui fait partie de la réaction immunisante.

Le *système complémentaire* est un autre élément important du système immunitaire. Ce sous-système fait interagir plus de 18 fractions protéiques qui accroissent les défenses de l'organisme quand les anticorps s'imbriquent avec les antigènes envahisseurs. Entre autres choses, le système complémentaire facilite la *lyse* (dégradation) des cellules des pathogènes envahisseurs.

Les lymphocytes B et T forment un système étroitement lié qui a des réactions en boucle positives et négatives. Les lymphocytes T stimulent les lymphocytes B et contribuent à leur activation, état où ils se divisent rapidement et produisent de grandes quantités d'anticorps. De leur côté, les

lymphocytes B transforment les antigènes de telle manière que les lymphocytes T réagissent immédiatement, contribuant ainsi à leur activation.

Il faut une certaine compréhension du système immunitaire avant d'aborder la question du sida, car la théorie dominante veut que les lymphocytes T CD4 soient altérés par le virus, ce qui cause des anomalies fonctionnelles et une diminution du nombre de cellules et finit par entraîner la grave immunosuppression qui caractérise l'infection à VIH avancée. D'autres types de cellules, notamment les grosses cellules phagocytaires appelées *macrophages* , sont aussi infectées par le VIH et peuvent agir comme des réservoirs importants du virus en dehors du système sanguin et comme vecteurs du virus à d'autres organes (l'effet « cheval de Troie »).

On sait que l'infection par le VIH suit différentes étapes avant d'aboutir à l'état appelé sida. Chez 50 à 70 p. 100 des gens, entre trois à six semaines après la primo-infection par le VIH, un syndrome aigu semblable à la mononucléose apparaît, caractérisé par de la fièvre et des malaises généralisés. On note aussi une *virémie* élevée (présence de particules virales dans le sang) durant cette période.

Une semaine à trois mois après la primo-infection, l'organisme mobilise ses défenses contre le VIH. En même temps, il se peut que le virus se propage largement dans l'organisme, particulièrement dans les organes lymphoïdes. La réaction immunitaire provoque une chute importante de la virémie mais ne réussit pas à supprimer totalement la reproduction du VIH. Le virus devient presque impossible à déceler dans les cellules du sang périphérique, mais il reste décelable dans les ganglions lymphatiques.

On connaît mal le ou les mécanismes qui entraînent le dysfonctionnement du système et la destruction des lymphocytes T CD4. L'hypothèse la plus simple veut que les lymphocytes T soient tués directement par le virus après l'infection. Il a été démontré également, *in vitro* , qu'un lymphocyte T infecté se liera avec un certain nombre de lymphocytes non infectés, formant des grappes appelées *syncytiums* ; ce processus entraîne la mort de toutes les cellules concernées. La formation de syncytiums a rarement été observée *in vivo* cependant.

Il se pourrait aussi que les lymphocytes T CD4 soient détruits à la suite d'une réponse immunitaire propre au VIH où interviennent à la fois le sous-système humoral et le sous-système cellulaire. Différentes protéines virales qui stimulent la formation d'anticorps ont été identifiées; les lymphocytes T infectés par le VIH qui expriment ces protéines à leur surface sont peut-être détruits sélectivement par les lymphocytes T cytotoxiques. Il se peut aussi que le système immunitaire soit perturbé sans qu'il y ait destruction proprement dite de cellules : les cellules infectées ne fonctionneront pas normalement, d'où l'immunodépression

du système. Selon une autre hypothèse, une forme quelconque de *réaction auto-immune* provoquerait la mort des lymphocytes T CD4.

On a constaté qu'un nombre important de personnes infectées par le VIH ne développaient pas le sida; selon les résultats de certaines études, à peu près la moitié des personnes n'ont toujours pas le sida 10 ans après avoir été infectées. Une étude réalisée à San Francisco indique que 8 p. 100 des hommes infectés depuis 10 à 15 ans demeurent cliniquement normaux, n'affichant que des anomalies mineures des systèmes sanguin et immunitaire. Un groupe de recherche britannique laisse entendre que jusqu'à 25 p. 100 des personnes infectées par le VIH survivront 20 ans sans développer le sida.

Tout indique que la « charge virale » — la quantité de virus dans l'organisme — est un facteur important dans le développement du sida. Les personnes dont la charge virale est élevée, tant au départ qu'avec la progression de l'infection, semblent développer plus rapidement la maladie. On ne sait pas pourquoi la charge virale est plus élevée chez certaines personnes que chez d'autres, mais la réponse à cette question pourrait donner des renseignements sur l'étiologie de la maladie et contribuer à l'amélioration des thérapies.

En somme, malgré les différentes hypothèses qui ont été proposées pour expliquer comment le VIH provoque les événements pathologiques qui finissent par déclencher le sida, aucune explication n'est totalement satisfaisante. L'opinion à laquelle la majorité semble se rallier, c'est que le sida résulterait d'une surcharge de VIH dans l'organisme de la personne infectée, causant une activation incomplète de la réponse immunitaire, suivie par la destruction du système par le virus.

D. Les maladies opportunistes

On sait maintenant que l'infection par le VIH conduit à un processus pathologique, qui débute par l'exposition initiale et se termine par les formes avancées de l'immunodéficience, le stade appelé sida. La mort du malade résulte des interactions complexes entre l'infection par le VIH en soi et les infections opportunistes et les cancers qui sont fréquemment liés au syndrome.

Le premier stade de l'infection, le « syndrome rétroviral aigu », est caractérisé par des accès de fièvre, une pharyngite, des maux de tête, des malaises généralisés et une éruption cutanée. Les symptômes sont souvent confondus avec ceux de la grippe ou de la mononucléose infectieuse. Ces symptômes se manifestent entre une et trois semaines après l'infection et peuvent durer une semaine ou deux. Durant cette période, le nombre de particules virales dans le sang est très élevé, et la personne infectée est contagieuse. Il est essentiel, par conséquent, que le counseling soit entrepris

immédiatement afin de prévenir la transmission du virus.

À l'étape suivante de la maladie, la plupart des personnes infectées entrent dans une période de « latence clinique ». Une étude portant sur un grand nombre d'homosexuels mâles a révélé que la période médiane entre la date estimative de l'infection et l'apparition du sida était de 10,8 ans. Cette période peut varier entre un minimum de 12 mois et plus de 11 ans. En réalité, le virus n'est pas réellement inactif durant cette période; le terme latence est donc inexact. Pratiquement toutes les personnes infectées subissent une détérioration graduelle de leur système immunitaire, qui se manifeste surtout par une baisse des lymphocytes T CD4 dans le sang périphérique; de plus, une *lymphadénopathie* (gonflement des ganglions lymphatiques) apparaît habituellement au cours de cette période.

En janvier 1995, dans un article sur la dynamique démographique du VIH chez des personnes infectées, il a été révélé que la longue période de « latence clinique » associée au VIH/sida est au contraire une période d'activité intense au cours de laquelle un nombre important de cellules sont infectées et meurent à un rythme élevé. Un certain état d'équilibre pourrait être atteint, où l'infection, la mort cellulaire et le remplacement cellulaire seraient en équilibre. On peut supposer dès lors que le virus subit un nombre extraordinaire de cycles de réplication, un roulement qui commande le mécanisme pathogénique et qui entraîne de profondes variations génétiques dans le virus. Cette prolifération de mutations explique la résistance que l'organisme finit toujours par opposer aux médicaments antiviraux.

L'étape suivante de la maladie est appelée « infection symptomatique par le VIH ». Cette désignation a largement remplacé le terme « affections reliées au sida » ou « para-sida ». À ce stade-ci, la numération des cellules T CD4 a beaucoup baissé, et on note une augmentation des états infectieux, sans toutefois que ceux-ci soient critiques. Une série de symptômes chroniques ou intermittents peuvent survenir, et quasiment tous les systèmes organiques peuvent être touchés. Les symptômes observés comprennent des sueurs nocturnes, une diarrhée chronique, l'épuisement, des infections buccales mineures et des maux de tête.

Un autre facteur qui peut être important à ce stade-ci est la manifestation d'effets contraires aux médicaments antirétroviraux comme la zidovudine (AZT). C'est aussi à ce moment que le virus commence à résister aux médicaments antiviraux.

Durant la phase symptomatique avancée de la maladie, le nombre de cellules T CD4 décline encore davantage, et le risque augmente de contracter des maladies opportunistes graves. La plupart des maladies peuvent être traitées efficacement par des antibiotiques, mais ces médicaments causent souvent des effets secondaires et il y a un risque de

résistance au médicament par les différents organismes pathogènes. La pneumonie à *Pneumocystis carinii* est fréquente durant cette phase, mais elle répond au traitement. Des traitements pour les autres infections, notamment la méningite à *Cryptococcus*, la rétinite à cytomégalovirus, la toxoplasmose du système nerveux central et la tuberculose à *Mycobacterium avium-intracellulare* sont à l'étude ou à l'essai.

L'étape finale de la maladie est appelée le sida avéré. Certains professionnels de la santé préfèrent parler de formes cliniques évoluées de l'infection à VIH. À ce stade, la numération des lymphocytes T CD4 n'atteint pas 50/ml et les probabilités de décès sont très élevées. Les maladies opportunistes demeurent les plus grands facteurs de risque de morbidité et de mortalité. Des soins médicaux attentifs et suivis sont indispensables à ce stade.

E. Les vaccins anti-VIH

La vaccination est l'arme la plus rentable pour combattre les maladies infectieuses; la solution idéale à l'épidémie du VIH/sida serait un vaccin efficace et abordable qui pourrait être utilisé systématiquement dans tous les pays et dans tous les groupes démographiques. La transmission du VIH est presque complètement évitable par l'emploi des précautions appropriées, mais cette approche suppose un changement radical de mentalité sur le plan des pratiques sexuelles et de la consommation de drogues par injection, où des changements sont notoirement difficiles à réaliser. Le programme international de recherche sur les vaccins est très actif et, en ce moment, plus d'une vingtaine de vaccins expérimentaux contre le sida sont testés chez les humains.

Lorsque le VIH a été identifié en 1983, la possibilité de trouver un vaccin a soulevé une vague d'optimisme. Cependant, comme le VIH est différent de la plupart des virus pour lesquels des vaccins ont été créés, il présente des difficultés particulières. L'organisme mobilise promptement ses défenses contre l'infection aiguë par le VIH, mais l'immunité ne dure pas et le système immunitaire finit par être détruit.

De tous les virus connus, le VIH est peut-être celui qui possède la plus grande diversité génétique. Le VIH-1, la souche qui prédomine dans la plupart des pays du globe, est très différent du VIH-2, qui cause le sida en Afrique de l'Ouest. Il existe au moins neuf sous-groupes distincts de VIH-1 dans le monde. À l'intérieur de ces sous-groupes, la diversité génétique du VIH est énorme, et n'importe quelle population donnée de virus dans un organisme hôte présentera une proportion importante de génomes viraux défectueux. Une personne séropositive asymptomatique peut présenter au moins un million de formes génétiquement distinctes du VIH; dans le cas des sidéens, ce peut être cent fois ce nombre. La source de cette diversité se trouve dans l'enzyme transcriptase inverse, qui ne possède pas de

mécanisme de révision pour corriger les erreurs de transcription qui surviennent durant la réplication virale. Par conséquent, un vaccin efficace contre une souche de VIH ne conférera pas nécessairement une immunité contre le mélange de souches rencontrées dans la nature.

Des animaux de laboratoires (modèles animaux) sont nécessaires pour l'élaboration de vaccins et pour l'étude des processus pathologiques observés dans le sida. Idéalement, il faudrait un animal d'un prix raisonnable chez qui le VIH produit un état semblable au sida. Il n'en existe pas en ce moment. On peut infecter le chimpanzé avec le VIH-1, mais il doit l'être par les lignées les plus virulentes pour développer des symptômes apparentés au sida. Son utilisation est tout de même avantageuse pour les travaux sur les vaccins. Le virus de l'immunodéficience simienne (VIS) est apparenté au VIH, et très apparenté au VIH-2. On trouve le VIS à l'état naturel dans différents primates non humains d'Afrique, mais le virus n'est habituellement pas pathogène. Le VIS provoque toutefois un état semblable au sida chez les macaques, un groupe simien qui inclut le singe rhésus.

Plusieurs types de vaccins contre le VIH sont actuellement à l'étude. L'approche usuelle est l'élaboration d'un vaccin *prophylactique* qui empêchera l'infection. Une autre approche utilise un vaccin *thérapeutique* destiné à modifier la maladie chez les personnes infectées. On tente également de trouver un vaccin pour prévenir la transmission du VIH de la mère au foetus durant la grossesse, ce qui est important étant donné que de plus en plus de femmes contractent l'infection.

Il existe deux manières classiques d'élaborer des vaccins contre les maladies virales.

- Premièrement, on peut utiliser un virus vivant qui a été modifié génétiquement, ou « atténué », pour l'empêcher de causer la maladie. C'est le cas, par exemple, des vaccins contre la poliomyélite et la rougeole. Dans le cas du VIH, cette option est très risquée. Le virus, comme il a été dit, subit des mutations extrêmement rapides et on sait qu'il se recombine avec d'autres souches de VIH, et peut-être avec d'autres virus; il y a donc un risque que le virus altéré retrouve sa pathogénicité. En outre, étant donné qu'il n'existe pas de modèle animal fiable pour l'étude de l'infection par le VIH, on ne peut mesurer la pathogénicité d'une souche atténuée du virus.

- Deuxièmement, des vaccins peuvent aussi être élaborés à partir de virus entiers inactivés ou « tués ». L'administration expérimentale de vaccin VIS inactivé à des primates non humains a réussi à créer une réponse protectrice; cette réponse a toutefois été de courte durée, et a été efficace seulement lorsque le virus a été administré par voie intraveineuse. De plus, on ne sait pas si le vaccin a stimulé la réponse des lymphocytes T

cytotoxiques, que l'on croit essentielle à une immunité véritable contre le VIH.

Différentes techniques innovatrices pour l'élaboration de vaccins contre le VIH et le sida sont en cours d'utilisation. La technique de recombinaison de l'ADN est utilisée pour produire de grandes quantités de protéines et de peptides viraux, et même de gènes viraux, pouvant servir d'immunogènes pour la production de vaccins. Une autre technique de pointe consiste en l'utilisation de différents micro-organismes atténués, par exemple le virus de la vaccine, contenant un gène VIH encodant une protéine VIH.

Un seul vaccin de ce genre a fait l'objet d'essais à ce jour : un vaccin « sous-unité gp120 ». Le terme « gp120 » désigne une sous-unité de l'enveloppe de glycoprotéine produite par le virus qui s'en sert pour s'arrimer aux cellules de l'hôte. Le vaccin s'est révélé sans danger pour l'homme, selon des essais à petite échelle réalisés en Europe et aux États-Unis. Selon les recherches récentes, il semble toutefois que l'actuelle génération d'immunogènes gp120 (anticorps du gp120) pourrait ne pas être efficace contre le VIH-1. À la place, les scientifiques travaillent à produire un meilleur anticorps au gp120. Il faut d'abord une lignée de cellules qui imite le VIH par la présence de la protéine gp120 sur leur membrane. On active les cellules « hybrides » en les mélangeant à des cellules vulnérables au VIH. Ensuite, les cellules hybrides sont fixées avec de la formaldéhyde en une forme compétente pour la fusion, qui sert ensuite à produire des anticorps chez la souris. Ceux-ci se sont révélés capables de neutraliser plusieurs souches de VIH.

En résumé, il faudra encore des recherches poussées pour vaincre les innombrables difficultés que présente l'élaboration de vaccins contre le VIH. Dans les études sur des animaux, la protection vaccinale ne dure que très peu longtemps et seulement contre un virus identique à celui qui a servi à la fabrication du vaccin. L'obstacle est de taille, compte tenu de la grande variabilité génétique des souches de VIH : les vaccins devront conférer une immunité contre l'immense diversité génétique du VIH observée chez les humains, une propriété appelée *réactivité croisée*. Il reste à déterminer s'il faut posséder un type spécial d'immunité pour se prémunir contre l'exposition au VIH via les secreta, par exemple durant les relations sexuelles, comparativement à l'exposition au virus via le système sanguin. De plus, une protection devra être réalisée contre les particules virales non cellulaires et cellulaires étant donné que les humains sont rarement infectés par un virus non cellulaire.

Enfin, l'essai de n'importe quel vaccin prophylactique contre le VIH sera difficile et controversé. Pour bien évaluer l'efficacité d'un vaccin, il faudra utiliser un groupe témoin non protégé. La perspective de ne pas tout mettre en œuvre pour éviter qu'un groupe soit contaminé par le virus soulève des questions éthiques et morales très difficiles.

F. Les médicaments anti-VIH

Les échos les plus médiatisés de la XI e conférence internationale sur le sida en 1996 ont concerné les succès obtenus dans la lutte contre le VIH au moyen de traitements faisant appel simultanément à deux, trois ou quatre médicaments anti-VIH. De bons indices laissent croire aujourd'hui que l'infection au VIH deviendra un état chronique contrôlable et qu'on pourrait dans l'avenir trouver un véritable remède.

Le VIH comporte neuf gènes, dont trois codent des enzymes essentielles. La première enzyme, la transcriptase inverse (RT) copie l'ARN virale en chaîne d'ADN, matériel génétique plus courant. La deuxième enzyme, l'intégrase, coupe l'ADN de la cellule hôte et y insère la séquence d'ADN viral à la place. Ainsi, les opérations normales de la cellule hôte font que la séquence du VIH est lue et traduite en un long filament protéique. Enfin, la troisième enzyme, une protéase, coupe le filament de protéine aux bons endroits et libère tous les chaînons protéiques requis pour que le virus puisse se réassembler en un nouveau virion. Ainsi, une cellule CD4 infectée peut produire et libérer des centaines de nouveaux virions de VIH.

L'objectif de la lutte pharmaceutique au VIH a été la production de médicaments qui s'attaquent directement à la fonction d'une de ces enzymes. À ce jour, la plus grande partie du travail a porté sur deux classes de médicaments combattant la RT. Les plus communs d'entre eux sont des analogues de nucléosides : AZT, ddI, ddC, 3TC et d4T. En outre, il existe également un groupe d'inhibiteurs non nucléosidiques de la RT, dont certains ont été étudiés en détail : névirapine, loviride et delavirdine. On a réussi également à mettre au point des médicaments qui inactivent la protéase. Les principaux inhibiteurs de la protéase sont les suivants : saquinavir, ritonavir, indinavir, amprenavir et nelfinavir. À ce jour, seuls quelques médicaments visent à entraver l'activité de l'intégrase. Ces médicaments anti-intégrase, ainsi que plusieurs autres inhibiteurs de la RT et de la protéase, en sont aux premiers essais. Jusqu'à 20 médicaments anti-VIH peuvent servir dans plusieurs associations médicamenteuses efficaces.

Depuis l'arrivée sur le marché du premier médicament anti-VIH, l'AZT, le virus a réussi à combattre le médicament en créant des mutants pharmacorésistants. On estime que chaque fois que le matériel génétique du VIH se réplique, au moins une erreur de duplication se produit, parfois deux ou plus. Chaque virus différent de son parent est un mutant. Certaines mutations sont délétères et rendent le virus moins infectieux ou apte à se répliquer; d'autres mutations peuvent être bénéfiques pour le virus; cependant, la grande majorité d'entre elles n'ont guère d'effet. À cause du taux rapide de reproduction des virus et de la quantité formidable de virions présents dans l'organisme, il peut s'en trouver déjà quelques-uns qui sont résistants à un médicament particulier

même si le virus n'a jamais été en contact avec lui. Lorsque cela se produit, le médicament peut éliminer les virions susceptibles et la charge virale (quantité de virus dans le sang) chute radicalement. Cependant, le virion résistant se voit alors conférer un avantage sélectif; quelques mois plus tard il aura proliféré au point que sa concentration atteint à nouveau la charge virale d'avant le traitement. Il se peut également qu'aucun mutant résistant ne soit présent, mais que le médicament anti-VIH ne puisse pas réprimer complètement la réplication virale. La charge virale chute, la reproduction du virus continue faiblement et finalement un mutant résistant apparaît et prolifère.

Les analyses mathématiques ont révélé que la pharmacorésistance à la monothérapie (traitement au moyen d'un médicament unique) apparaîtra en quelques mois seulement. Il est également très possible qu'une double mutation se produise et donne lieu à une pharmacorésistance à deux médicaments combinés; cependant, la probabilité est presque nulle qu'une mutation triple ou quadruple donne lieu à une pharmacorésistance à trois médicaments ou plus. Si le VIH est attaqué par de fortes doses de trois médicaments ou plus, la réplication virale devrait normalement stopper complètement au point que la reproduction ne puisse plus se produire et que les mutations triples ou quadruples ne puissent s'accumuler avec le temps. Par conséquent, on recommande aujourd'hui des associations médicamenteuses agressives le plus tôt possible après le début de l'infection, avant que le système immunitaire n'ait été gravement altéré et pendant que la charge virale est encore relativement faible et qu'il ne se soit pas accumulé une grande variété de mutants. **C'est ce que l'on appelle le recours aux médicaments antirétroviraux fortement actifs (MAFA).**

On reconnaît aujourd'hui que toute association médicamenteuse doit inclure à la fois l'AZT et le 3TC. L'AZT est un médicament anti-VIH très puissant. Même si le 3TC est moins puissant, l'association 3TC-AZT agit comme un déclencheur contre la résistance. La résistance à l'AZT peut augmenter, mais le 3TC tient la réplication virale en échec jusqu'à l'apparition de la résistance à ce médicament. Fort heureusement, la mutation qui confère de la résistance au 3TC est à l'inverse de celle qui avait produit la résistance à l'AZT, de sorte que le virus mutant redevient susceptible à l'AZT. On a trouvé que l'AZT et le 3TC associés au ddI ou à la névirapine, inhibiteur non nucléosidien de la RT, réduisaient la charge virale à une concentration quasi-indétectable. Cependant, on peut obtenir des résultats encore meilleurs si l'AZT et le 3TC sont associés avec un inhibiteur de la protéase. Employés seuls, les inhibiteurs de la protéase se sont révélés des inhibiteurs très puissants de la réplication du VIH; cependant, des mutants résistants apparaissent très vite. La résistance ne semble pas constituer un problème quand on a recours à une concentration optimale d'inhibiteurs de la protéase, d'AZT et de 3TC. Ainsi, lors d'essais cliniques, l'usage continuel d'une association d'indinavir, d'AZT et de 3TC a provoqué

une chute soutenue de la charge virale jusque sous le seuil de détection et une augmentation soutenue des CD4.

On pose l'hypothèse qu'une attaque très forte contre le VIH au premier stade stoppera la réplication, permettra au système immunitaire de récupérer et, à terme, permettra à l'organisme de se débarrasser du virus. **Quelques indices laissent croire que les systèmes immunitaires très altérés peuvent ne pas s'en remettre entièrement, ce qui laisse entrevoir malheureusement l'obligation de recourir à des thérapies lourdes toute la vie durant. Une autre solution plus intéressante consiste à rétablir le système immunitaire; c'est le but des travaux sur l'interleukine-2 et le facteur stimulant les colonies granulocytes-macrophages (IL-2 et GM-CSF). Même si l'on croit qu'une combinaison de ces médicaments peut stimuler le système immunitaire, il reste beaucoup à faire dans ce secteur.**

Personne ne sait encore combien de temps il faudrait pour que l'organisme se débarrasse du VIH, si même cela devenait possible. Certaines cellules de l'organisme peuvent fonctionner pendant trois ans avant d'être remplacées, et il est possible que des virions de VIH s'y trouvent en latence. En outre, certains cliniciens craignent que le VIH latent puisse s'abriter indéfiniment dans certaines cellules nerveuses spécialisées ou dans le cerveau. Par conséquent, seule une expérimentation par essai et erreur chez les humains indiquera si on peut mettre fin au traitement par association médicamenteuse, et quand. Sur une note positive, mentionnons qu'on n'a trouvé aucune trace de VIH dans des biopsies effectuées sur les ganglions lymphatiques de six malades après 78 semaines d'un traitement associant l'AZT, le 3TC, le ddI, le ddC et l'interféron alpha.

Malgré les bonnes nouvelles, on a signalé à la conférence que le coût extrêmement élevé des traitements multiples, estimé à plus de 13 000 $ par année, imposerait un fardeau au budget de santé des pays développés. Cela n'est rien à côté du sort des séropositifs vivant dans les pays en développement. C'est en effet dans ces pays qu'on retrouve 90 p. 100 des cas de VIH, et les pauvres qui y vivent n'ont aucun espoir d'obtenir des traitements. À moins qu'on puisse réduire radicalement le coût des médicaments anti-VIH, les succès récents des traitements par association médicamenteuse n'auront à peu près aucun effet pour ce qui est d'enrayer la pandémie de sida dans le monde.

G. La Commission Krever

En septembre 1993, suivant leur conférence annuelle à Edmonton, les ministres fédéraux-provinciaux-territoriaux de la santé ont annoncé qu'une enquête publique serait réalisée sur la capacité du système canadien de distribution du sang de protéger adéquatement la population canadienne contre l'infection par le VIH. Le Juge Horace Krever, juge à la Cour suprême de l'Ontario et membre de la Cour d'appel

de l'Ontario, a été nommé commissaire et l'enquête, qui a débuté le 22 novembre 1993, a été menée conformément à la Partie I de la *Loi canadienne sur les enquêtes* .

Les premiers témoins dans le cadre de l'enquête sur le système canadien de distribution du sang ont été entendus le 14 février 1994. Des audiences publiques ont été tenues dans chaque province. Avant même le début des audiences publiques, les sous-ministres de la Santé du Canada ont toutefois suggéré que le système de distribution du sang soit modifié en profondeur et recommandé que la Croix-Rouge canadienne ne prenne plus en charge les achats de produits du sang. Dans un rapport, ils proposent de confier cette responsabilité à l'Agence canadienne du sang.

Le commissaire Krever a publié un rapport provisoire de 485 pages le 24 février 1995. En plus de mesures pour l'amélioration du système canadien de distribution du sang, il y recommande que les hôpitaux communiquent avec chacun des 3,5 millions de Canadiens qui ont reçu des transfusions sanguines entre 1978 et 1985, pour les informer du risque d'infection à VIH auquel ils ont été exposés et pour leur conseiller d'obtenir un test de dépistage.

En décembre 1995, conformément à l'article 13 de la *Loi sur les enquêtes* , le juge Krever a émis des avis destinés à plusieurs personnes, les informant que le rapport final de la Commission pourrait émettre un blâme à leur endroit. Ce droit de la Commission a été contesté en Cour fédérale par la Société canadienne de la Croix-Rouge, le gouvernement fédéral, six provinces, cinq compagnies pharmaceutiques et plusieurs particuliers. En juin 1996, le juge John Richard a permis le maintien d'allégations de faute possible contre 17 responsables du gouvernement fédéral et de la Croix-Rouge; cependant, il a interdit à l'enquête d'en faire autant pour 47 autres personnes, y compris d'anciens ministres et des fonctionnaires supérieurs de la santé.

Lorsqu'on a établi la Commission, on lui a donné pour mandat de faire enquête sur les problèmes et les faiblesses du système canadien de distribution du sang, puis de présenter des recommandations. Ces recommandations devaient servir au gouvernement fédéral et aux provinces à réorganiser le système canadien de distribution du sang afin de faire en sorte que la tragédie qui avait eu lieu ne se produise plus. À cause de nombreux retards que la Commission a connus, les ministres de la Santé du gouvernement fédéral, des provinces et des territoires ont estimé que la sécurité du système canadien d'approvisionnement en sang ne pouvait pas attendre le dépôt du rapport final. Le 10 septembre 1996, ils ont annoncé la création, d'ici un an, d'un nouvel organisme national autonome, responsable de l'exploitation du système d'approvisionnement du sang.

Le 26 novembre 1997, le ministre de la Santé a publié le rapport final de la Commission Krever au nom du

gouvernement fédéral. Le rapport du juge Krever traitait de sujets importants liés à la crise du sida y compris :

- la réponse du Canada aux menaces faites à la sûreté de l'approvisionnement en sang causées par l'avènement du sida;
- la sûreté des produits sanguins et des dérivés plasmatiques;
- les réponses internationales face au risque de VIH dans l'approvisionnement en sang;
- la nécessité de réformer l'actuel système d'approvisionnement du sang.

En réponse aux recommandations de la Commission Krever concernant le système canadien d'approvisionnement, la Société canadienne du sang (SCS) a été créée en tant qu'organisme de bienfaisance, sans but lucratif, pour fournir aux Canadiens un approvisionnement en sang qui soit sûr et fiable. (Le Québec a établi son propre système d'approvisionnement en sang appelé Héma-Québec). La SCS assume la responsabilité de l'exploitation du système canadien d'approvisionnement en sang depuis le 28 septembre 1998.

Le 28 mai 1998, le ministre de la Santé a annoncé les détails de la nouvelle stratégie canadienne sur le VIH et le sida (SCVS). Contrairement aux initiatives antérieures en matière de VIH et de sida (phases I et II de la Stratégie nationale sur le sida), cette nouvelle stratégie se démarque parce qu'elle n'est pas assortie d'une échéance et qu'elle recevra chaque année 42,2 millions de dollars du budget de services votés du gouvernement. Parmi les autres éléments de la SCVS, mentionnons :

- une nouvelle politique visant à mettre les médicaments prometteurs plus rapidement à la disposition des Canadiens;
- des fonds supplémentaires du Service correctionnel du Canada (SCC) pour la prévention de la propagation de l'infection à VIH et le traitement des détenus ayant le sida dans les établissements correctionnels fédéraux;
- l'établissement d'un conseil ministériel sur le VIH/sida formé de 15 membres venant de différents secteurs liés au VIH et au sida et possédant tous de vastes connaissances. Ce conseil donnera au ministre de la Santé des conseils sur l'application adéquate et efficace d'une stratégie nationale commune sur le VIH/sida et remplacera le Comité consultatif national sur le sida.

MESURES PARLEMENTAIRES

Le Parlement a produit plusieurs rapports sur le sida. En mai

1986, le Comité permanent de la santé nationale et du bien-être social de la Chambre des communes a déposé son rapport intitulé *Le sida au Canada*. En juin 1990, le Comité parlementaire spécial sur le sida a fait paraître *Le sida : Un défi*. En novembre 1992, le Comité permanent de la santé, du bien-être social, des affaires sociales, du troisième âge et de la condition féminine de la Chambre des communes a tenu des audiences publiques sur le sida, sous forme d'une table ronde avec le Comité parlementaire spécial sur le sida. Les audiences ont surtout porté sur le renouvellement des fonds fédéraux affectés à la Stratégie nationale sur le sida.

Le 26 novembre 1992, le Sous-comité sur les questions de santé du Comité permanent de la santé, du bien-être social, des affaires sociales, du troisième âge et de la condition féminine de la Chambre des communes a entrepris des audiences publiques dans le cadre d'une étude sur le sang contaminé par le VIH et d'autres facteurs connexes. Le rapport du Sous-comité, intitulé *Tragédie et Enjeu : La transfusion sanguine au Canada et le VIH*, a été déposé à la Chambre des communes en mai 1993; il renferme neuf recommandations. La principale recommandation concerne la tenue d'une enquête publique sur le système canadien de distribution du sang. Dans le rapport, qui est axé sur l'efficacité et la sécurité du système, le Sous-comité examine en détail les événements des années 80 entourant la contamination du sang par le VIH.

Le Sous-comité sur le VIH/sida de la Chambre des communes a été formé en décembre 1994, et il a présenté son premier rapport, *Une étude la Stratégie nationale sur le sida : Rapport du Sous-comité sur le VIH/sida*, au Parlement un an plus tard. Le rapport contient 23 recommandations visant le renforcement de la réaction du gouvernement fédéral à l'épidémie de sida. Le Sous-comité a ensuite examiné la question de l'accès humanitaire aux médicaments de recherche pour les malades catastrophés et, en octobre 1996, il a soumis ses résultats dans le document intitulé *L'accès aux médicaments de recherche pour des raisons humanitaires : deuxième rapport du Sous-comité sur le VIH/sida*. Il y présente huit recommandations centrées sur la création de mécanismes facilitant l'accès aux médicaments non reconnus tout en conservant aux essais cliniques la rigueur nécessaire.

CHRONOLOGIE

juin 1981 - Le Centers for Disease Control (CDC) d'Atlanta (États-Unis) signale pour la première fois l'existence du sida et l'attribue faussement aux activités homosexuelles masculines uniquement.

février 1982 - Le sida est signalé pour la première fois au Canada.

juin 1982 - Le CDC rapporte que 20 p. 100 des malades américains sont des toxicomanes hétérosexuels des deux

sexes qui se font des injections intraveineuses de drogues.

juillet 1982 - Le CDC annonce que des hémophiles ont contracté le sida par des produits sanguins.

mai 1983 - Le virus du sida, LAV (virus lymphadéno-associé), est isolé en France.

septembre 1983 - Le Comité consultatif national du sida est créé au Canada.

avril 1984 - Le virus du sida, HTLV-III (virus humain T-lymphotrope de type III), est découvert aux États-Unis. On croit qu'il s'agit du même virus que le LAV.

mars 1985 - Les États-Unis approuvent le premier test commercial de dépistage des anticorps du virus du sida dans le sang.

mai 1985 - On commence à utiliser au Canada un traitement thermique des complexes sanguins administrés aux hémophiles (application généralisée à partir de juin 1985).

novembre 1985 - La détection des anticorps du virus du sida dans le sang des donneurs commence au Canada.

1 er mai 1986 - Le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social annonce un plan quinquennal de 39 millions de dollars destiné à favoriser les activités concernant le sida au Canada.

8 juin 1988 - Le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social affecte un montant supplémentaire de 129 millions, réparti sur cinq ans, au programme fédéral de lutte contre le sida.

16 octobre 1989 - Le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social annonce qu'un nouveau réseau pour les essais cliniques de médicaments anti-VIH sera mis sur pied au Canada par l'Université de la Colombie-Britannique, à l'Hôpital Saint-Paul de Vancouver. Le réseau améliorera l'accès des malades et des médecins aux essais cliniques de médicaments et de vaccins pour le traitement du sida et de l'infection par le VIH.

24 avril 1990 - Le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social annonce que le gouvernement fédéral se propose de créer un Répertoire national des thérapeutiques pour les victimes du **VIH/sida** . Ce répertoire, appelé Système d'information sur les thérapeutiques pour le sida et le VIH (SITSV), sera tenu par l'université de Toronto.

28 juin 1990 - Le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social, M. Beatty, présente la Stratégie nationale sur le sida. Celle-ci ne comporte pas de nouvelles attributions de fonds, mais les fonds déjà consentis sont réaffectés.

octobre 1990 - Des analyses sanguines effectuées anonymement sur 67 078 bébés nés en Ontario entre octobre 1989 et juillet 1990 révèlent que 21 avaient des anticorps du VIH, ce qui représente un taux d'infection de 3,1 par 10 000, soit à peu près le double du taux auquel on s'attendait. Quand les analyses indiquent que la mère est infectée par le VIH, le nouveau-né a une probabilité de 30 à 50 p. 100 d'être infecté lui aussi.

30 octobre 1991 - Le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social, M. Benoît Bouchard, annonce que le Centre fédéral sur le sida sera progressivement démantelé et que ses attributions seront réparties entre d'autres services au ministère. Un Secrétariat national sur le sida est créé pour servir de point de convergence ministériel sur la question de l'infection par le VIH et le sida. Le Laboratoire de lutte contre la maladie est chargé de la recherche épidémiologique et de la surveillance sur le sida, ainsi que de la recherche biomédicale et de la recherche en laboratoire. La Direction générale des services et de la promotion de la santé s'occupera des stratégies d'éducation et de prévention et du financement des groupes nationaux, des groupes communautaires et des organismes non gouvernementaux. La Direction générale se dotera d'un nouveau service pour s'occuper des questions de soins et de traitement.

janvier 1992 - Le ministère de la Santé de l'Ontario met sur pied des centres de dépistage anonyme des personnes atteintes du VIH. Le programme, dont le coût s'élèvera à 600 000 $, relève d'un programme de lutte contre le sida, d'une valeur de 2,1 millions de dollars, annoncé par le gouvernement en octobre 1991. D'après de nombreuses personnes travaillant auprès de sidéens, l'anonymat encouragera les personnes à risque à se soumettre aux examens de dépistage.

juillet 1992 - À la VIII^{e} Conférence internationale sur le sida, à Amsterdam, l'attention se porte sur le fait qu'il est possible que le sida, ou une condition semblable au sida, puisse avoir une autre cause qu'une infection par le VIH-1 ou le VIH-2, les virus tenus responsables de la maladie.

15 avril 1993 - Le Hospital for Sick Children de Toronto prend la décision d'informer les parents des enfants transfusés entre 1980 et 1985 qu'ils ont peut-être été exposés au VIH. Quelque 17 000 ex-patients pourraient être touchés. Le programme doit débuter par l'envoi de lettres aux 1 700 familles d'ex-patients en cardiologie pédiatrique. Il sera agrandi si les mesures initiales portent fruit. À la mi-juin, l'hôpital annonce que six ex-patients sont séropositifs.

24 novembre 1993 - Le Hospital for Sick Children de Toronto annonce que 17 des 1 700 ex-patients en chirurgie pédiatrique contactés en avril 1993 sont séropositifs. Ce taux d'infection de 1 p. 100 est plus élevé que prévu. L'hôpital met une ligne téléphonique à la disposition des parents qui

veulent de l'information au sujet des transfusions entre 1980 et 1985.

7 juin 1994 - À sa réunion annuelle à Halifax, l'Association des hôpitaux du Canada annonce qu'elle lancera une campagne nationale pour exhorter les personnes qui ont reçu du sang entre 1978 et 1985 à subir un test de dépistage pour le VIH. Certains hôpitaux ainsi que les gouvernements fédéral et provinciaux participeront à cette campagne. Trois semaines plus tard, l'Association des hôpitaux de l'Ontario lance une campagne dans toute la province pour presser ceux qui ont reçu du sang pendant la période en question à subir un test de dépistage pour le VIH.

25 juin 1994 - Après deux ans de tergiversations, la Société canadienne de la croix rouge annonce officiellement la construction d'une usine de traitement du sang de 150 millions de dollars à Halifax. L'usine sera exploitée conjointement par la Croix rouge et Miles Inc., une filiale de la société pharmaceutique allemande, Bayer AG. L'usine devrait devenir opérationnelle en 1997.

juillet 1994 - Dans un article de la revue *Science*, on cite une évaluation de l'OMS selon laquelle au moins trois millions de personnes ont développé le sida dans le monde entier, et au moins 15 millions ont été infectées par le VIH. On prévoit que, en l'an 2000, de 30 à 40 millions de personnes au total auront été infectées par le VIH depuis le début de l'épidémie.

19 juillet 1994 - Selon un reportage de Reuter paru dans le *Globe and Mail*, le U.S. National Task Force on AIDS Drug Development a eu vent que certains fabricants de produits pharmaceutiques projettent de mettre fin à leurs travaux de recherche sur le sida si l'approche actuelle à la recherche d'une thérapie ne donne aucun résultat. Les travaux les plus récents portaient sur les « inhibiteurs de protéases »; la protéase est une enzyme essentielle à la reproduction du VIH. Cette annonce concorde avec les renseignements présentés à la X^{e} Conférence internationale sur le sida (voir ci-dessous).

7-12 août 1994 - La X^{e} Conférence internationale sur le sida se tient à Yokohama, au Japon, pour la première fois en Asie. Peu de nouveaux résultats sur des médicaments ou des thérapies y sont annoncés, et rien n'indique qu'on puisse espérer la mise au point d'un vaccin dans un proche avenir. Une nouvelle importante est que la zidovudine (AZT), administrée à des femmes enceintes déclarées positives, peut protéger leurs bébés de l'infection. La conférence a pour thème principal le fait qu'il faut consacrer davantage de ressources à la recherche fondamentale sur le virus et le système immunitaire humain. Il se pourrait que la U.S. National Institute of Health transfère à la recherche fondamentale certains fonds actuellement consacrés aux essais cliniques de médicaments pour le sida, mais la recherche et les essais de vaccins ne seraient pas touchés.

Les organisateurs pensent organiser une conférence tous les deux ans, à l'avenir, plutôt que chaque année comme ce fut le cas jusqu'à maintenant.

31 août 1994 - Selon un article du *Globe and Mail*, le Laboratoire fédéral de lutte contre la maladie estime qu'entre 940 et 1 440 personnes ont été infectées par transfusion, au Canada, au cours de la période allant de 1978 à 1985, et que 245 personnes pourraient ne pas savoir qu'elles sont positives. Le chiffre de 1 440 est considéré comme l'évaluation la plus pessimiste.

16 décembre 1994 - L'OMS annonce que les premiers essais majeurs de vaccins contre le sida sur des sujets humains seront effectués sous peu, les volontaires étant des hétérosexuels toxicomanes en Thaïlande et des homosexuels au Brésil.

1er mai 1995 - Le secrétaire général de la Société canadienne de la Croix-Rouge déclare que bien que les réserves actuelles de sang au Canada soient aussi sûres que celles de n'importe quel autre pays développé, ceux qui reçoivent du sang courent encore le risque de contracter le VIH par suite de la transfusion de sang ou de produits sanguins dans environ un cas sur 50 000. L'existence de ce petit risque d'infection est en partie attribuable au fait qu'un donneur peut être infecté par le VIH au moment où il donne du sang même si les résultats au test de dépistage des anticorps au VIH sont négatifs.

29 juin 1995 - La ministre de la Santé, Diane Marleau, annonce l'attribution de fonds pour la mise en place, à l'échelle nationale, du Réseau d'information sur le VIH/sida; les fonds seront administrés par le Community AIDS Treatment Information Exchange (CATIE), de Toronto. Le réseau fournira de l'information sur le diagnostic et le traitement du VIH et du sida, sur les progrès cliniques dans ce domaine, sur les pharmacothérapies et les traitements sans médicament, les thérapies médicales et les thérapies complémentaires, ainsi que sur les endroits où aller pour obtenir des soins. Santé Canada fournira 4,9 millions de dollars sur trois ans pour la création du réseau, qui sera opérationnel à la fin de 1995.

7-12 juillet 1996 - Vancouver accueille la XIe Conférence internationale sur le sida. Les données présentées à cette conférence montrent qu'il devrait être possible de transformer le VIH/sida, de maladie mortelle qu'elle est présentement, en une affection chronique contrôlable grâce au recours à des associations médicamenteuses regroupant au moins trois médicaments anti-VIH.

10 septembre 1996 - Les ministres de la Santé du gouvernement fédéral, des provinces et des territoires conviennent d'établir, d'ici un an, un nouvel organisme national responsable de l'exploitation du système d'approvisionnement canadien du sang. Le nouvel

organisme serait indépendant des gouvernements et aurait la responsabilité de gérer tous les aspects d'un système d'approvisionnement transparent et entièrement intégré. Le Québec décide pour sa part de créer sa propre agence.

septembre 1997 - En collaboration étroite avec des intervenants nationaux en matière de VIH/sida et sous la direction du ministre de la Santé, Allan Rock, Santé Canada entreprend une consultation nationale pour recueillir des avis, des suggestions et des conseils auprès des organismes et des particuliers, afin d'avoir une meilleure idée de l'orientation et des priorités à donner à la phase III de la Stratégie nationale sur le sida, **que l'on a rebaptisée la Stratégie canadienne sur le VIH/sida (SCVS). La SCVS** devait débuter en avril 1998 et se prolonger ensuite pendant encore cinq ans.

septembre 1998 - La Société canadienne du sang prend en charge l'approvisionnement sanguin au Canada.

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

« AIDS: The Unanswered Questions ». *Science*, vol. 260, 28 mai 1993, p. 1219 et 1253-1293.

Canada, Chambre des communes, Comité permanent de la santé nationale et du bien-être social. *Le sida au Canada*. 9 mai 1986.

DeVita, Vincent T, Jr., Samuel Hellman et Steven A. Rosenberg. *AIDS - Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention*. Third Edition. J.B. Lippincott Company, 1992.

Greene, Warner C. « AIDS and the Immune System ». *Scientific American* , numéro spécial, septembre 1993, p. 98-105.

MacDonald, l'hon. David, président. *Le sida : un défi . Rapport du Comité parlementaire sur le sida*. Juin 1990, 77 pages.

Nossal, Sir Gustav J.V. « Life, Death and the Immune System ». *Scientific American*, numéro spécial, septembre 1993, p. 52-63.

Pantaleo, Giuseppe, Cecilia Graziosi et Anthony S. Fauci. « The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection ». *The New England Journal of Medicine* , vol. 228, n º 5, 4 février 1993, p. 327-335.

Santé et Bien-être social Canada. *Le VIH et le sida : Le plan d'action du Canada*. Ottawa, 1990.

Santé et Bien-être social Canada. *Une collaboration fructueuse : l'action du gouvernement fédéral contre le sida*. Ottawa, 1990.

Société Royale du Canada. *Le sida : L'état de la question au pays* . Rapport de synthèse et recommandations. Ottawa (Ontario), 1988.

---

* La première version de ce bulletin d'actualité a été publiée en novembre 1993. Le document a été mis à jour régulièrement depuis.